

ANNÉE 1932

THÈSE

96 N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

Soutenue devant la Faculté de Médecine en 1932

PAR

ROBERT LIMOGÉ

Né le 24 Novembre 1906 à l'Isle-Adam (S.-et-O.)

A PROPOS
d'un SYNDROME AGRANULOCYTAIRE
Etude anatomique et histologique de l'Agranulocytose

Président : M. le Professeur LEREBoullet

LIBRAIRIE GIBERT

27, Quai Saint-Michel
PARIS

1932

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Soutenue devant la Faculté de Médecine en 1932

PAR

ROBERT LIMOGÉ

Né le 24 Novembre 1906 à l'Isle-Adam (S.-et-O.)

A PROPOS
d'un SYNDROME AGRANULOCYTAIRE
Etude anatomique et histologique de l'Agranulocytose

Président : M. le Professeur LEREBoullet

LIBRAIRIE GIBERT
27, Quai Saint-Michel
PARIS

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le doyen..... V. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GREGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANCON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des mala-	GUILLAIN.
dies de l'encéphale	TEISSIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DELBET.
Clinique des maladies du système nerveux ..	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	LEJARS.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique	LEGUEU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	Henri BENARD.
Pathologie chirurgicale	BROCO.
Pathologie médicale	BRULE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ÉCALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie	HOVELACQUE.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	Henri LABBE.
Pathologie médicale	Guy LAROCHE.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale	LIAN.
Histologie	MILLOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Physiologie	RICHET fils
Chimie biologique	SANNIE.
Dermatologie et syphiligraphie	SEZARY.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT (Pasteur).
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Obstétrique	GUENIOT.
Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTNER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS

DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DEBRE.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MATHIEU.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du tra- vail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	{ MAUCLAIRE, profes- seur sans chaire.
Stomatologie	
Radiologie clinique	FREY.
Puériculture	LEDoux-LEBARD.
	WEIL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON FILS

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

AUX MIENS

A MES AMIS

à Monsieur le Professeur PIERRE LEREBoullet

*Professeur d'Hygiène et de Clinique
de la première enfance*

*Médecin en Chef de l'Hospice des Enfants Assistés
Officier de la Légion d'honneur*

Qui a bien voulu nous faire le
grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.
Hommage très respectueux.

à Monsieur le Docteur MARCEL LELONG
Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui a bien voulu nous inspirer
ce travail.
Qu'il veuille trouver ici l'expres-
sion de notre gratitude pour
les conseils qu'il nous a pro-
digués.

à Monsieur le Docteur CORDEY
Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Médecin-Chef de l'Hôpital de Fontainebleau

A qui nous devons l'observation,
point de départ de ce travail ;
en témoignage de notre recon-
naissance.

à Monsieur le Docteur FOULON
Assistant d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine

Dont la particulière compétence
nous a si précieusement éclairé ;
en remerciement de sa
bienveillance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE-HOSPITALIER

1925-1926

Monsieur le Professeur GILBERT

in memoriam

Monsieur le Professeur LEJARS

in memoriam

Monsieur le Professeur LEMIERRE

EXTERNAT DES HOPITAUX

1927

Monsieur le Docteur CHIFOLIAU

1928

Monsieur le Docteur RIST

Monsieur le Professeur LEREBoullet

1929

Monsieur le Docteur PAGNIEZ

1930

Monsieur le Docteur GERNEZ

A MES AUTRES MAITRES

DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur Marcel LELONG

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur MOULONGUET

Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Docteur J. CATHALA

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur TZANCK

Médecin des Hôpitaux

Messieurs les Docteurs

ROLLAND, POLLET, DIGONNET, DELAFONTAINE

PREAMBULE

Nous rapportons ici l'observation clinique d'un *syndrome agranulocytaire* survenu chez une jeune fille de 22 ans.

Il ne s'agit pas d'une agranulocytose pure mais d'un syndrome plus complexe dans lequel l'agranulocytose s'associe, comme cela est fréquent, d'une part à un syndrome anémique, d'autre part à un syndrome hémorragique.

Le tout a été dominé de très haut par un syndrome clinique infectieux de la plus haute malignité et resté dans sa nature bactériologiquement indéterminé.

Notre observation ne comporte aucune donnée clinique nouvelle mais ce qui en fait l'intérêt, c'est que nous apportons en même temps *les résultats d'une autopsie complète*. La plupart des viscères ont été minutieusement recueillis, et étudiés, grâce à la collaboration du Docteur Foulon que nous ne saurions trop remercier pour l'aide précieuse que nous a apporté sa particulière compétence.

A propos de cette observation nous avons collectionné les protocoles d'autopsie que nous avons pu retrouver dans la littérature.

De ces autopsies, nous avons tenté de dégager un compte rendu général des lésions constatées.

Le résultat le plus suggestif de cette étude sera de souligner le contraste entre l'intensité des manifesta-

tions cliniques et leur variété d'une part, et d'autre part, la pauvreté des désordres anatomiques constatés.

Notre but est donc bien modeste : apporter un fait à la fois clinique et anatomique bien observé ; faire à son propos un essai de mise au point de l'histo-pathologie de l'agranulocytose.

CHAPITRE I

OBSERVATION PERSONNELLE

Mlle Q..., 22 ans, domestique, entre à l'hôpital de Fontainebleau le 27 juillet 1931 pour angine.

Jusqu'alors sa santé a été parfaite et ses parents, ses frères et ses sœurs sont bien portants.

Les premiers symptômes de la maladie sont apparus le 14 juillet. Un simple mal de gorge n'a pas empêché la malade, ce jour-là, d'aller au bal.

Les jours suivants elle peut assurer son service normalement malgré une certaine fatigue attribuée aux règles apparues à leur date habituelle.

Le 23 juillet, les signes s'aggravent. la fièvre apparaît, obligeant la malade à s'aliter. Deux jours avant son entrée à l'hôpital apparaissent quelques taches purpuriques sur les membres inférieurs, seule manifestation hémorragique constatée jusqu'alors.

Le 27 Juillet, la malade qui paraît de constitution robuste est pâle ; son teint est un peu plombé. Elle ne paraît pas amaigrie.

Le pouls est à 100 malgré une température à 40°2. La parole est difficile à cause de la douleur et du trismus que provoque l'angine. La dysphagie est intense.

Tout le pharynx est rouge dans son ensemble. L'amygdale droite est volumineuse, turgescence, recouverte d'un enduit sphacélique gris verdâtre mais ne saigne pas. La luette est œdématiée ainsi que le pilier gauche. La paroi pharyngée est masquée par la saillie de l'amygdale droite. La langue est saburrale, l'haleine fétide, mais la muqueuse buccale est normale.

Il n'existe pas d'adénopathie cervicale appréciable, mais

la pression du doigt dans la région sous angulo-maxillaire droite éveille la douleur. La palpation des régions cervicales, sus claviculaire, axillaire, inguinale ne révèle aucune adénopathie.

Sur les membres inférieurs se trouvent d'assez rares éléments purpuriques en taches isolées.

L'examen des organes thoraciques et abdominaux est négatif. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume ni douloureux ; la tension artérielle est de 11/4 ; les urines en quantité normale sont légèrement albumineuses ; on ne note aucun trouble digestif.

Un frottis de l'exsudat amygdalien coloré au gram, montre une flore microbienne abondante représentée par des cocci divers gram positif, de nombreux coccobacilles gram négatif en amas qui paraissent prédominer, et quelques bacilles fusiformes mais pas de spirilles.

La culture sur sérum coagulé ne donne aucune colonie de bacilles diphtériques. On prescrit de grands lavages de gorge, des badigeonnages de collutoire arseno-benzolé, enfin des bains à 37°.

Le 28 Juillet, une hémorragie pharyngée importante se déclare, qui se prolonge malgré une injection sous-cutanée de 100 c.c., de sérum antigangréneux polyvalent et l'absorption de chlorure de calcium. La malade est agitée, de grandes taches ecchymotiques apparaissent sur les membres inférieurs ; le tissu cellulaire sous jacent est induré comme s'il s'agissait de véritables hématomes. La température reste élevée aux environs de 40°, le pouls varie entre 100 et 110.

Examen d'urines : albumine : néant ; sucre : néant ; Réaction de Meyer : néant.

Absence de globules rouges dans le culot de centrifugation.

Temps de saignement : 19 minutes.

Temps de coagulation sur lame : 5 minutes.

Signe du lacet : négatif.

L'examen de la gorge est des plus difficiles à cause du trismus et de l'hémorragie en nappe qui la recouvre. Il semble cependant qu'une véritable escharre se développe aux dépens de l'amygdale droite de la luette et du pilier antérieur. Sur celui-ci on constate un véritable sillon d'élimination. Le voile du palais est immobile ; la paroi postérieure du pharynx est à peine visible mais paraît intéressée par les processus nécrotique et hémorragique. La déglutition est des plus difficiles et les boissons refluent dans les fosses nasales. On ne constate toujours aucune réaction ganglionnaire appréciable.

Sur la paupière supérieure droite de la malade sont apparues près de l'angle interne de l'œil deux ou trois petites taches purpuriques qui, devenant confluentes, forment peu à peu une petite escharre saignotante qui n'intéresse cependant pas la conjonctive. On observe quelques petites taches analogues sur la lèvre supérieure.

L'hémoculture pratiquée à ce moment sur bouillon reste stérile.

Le diagnostic d'angine agranulocytaire est alors posé et confirmé par l'examen du sang.

Examen hématologique :

Hémoglobine	75 %
Globules rouges	2.930.000
Globules blancs	8.000
Polynucléaires granuleux neutrophiles	10
Polynucléaires granuleux basophiles	0
Polynucléaires granuleux éosinophiles	0
Grands monos	30
Moyens monos	47, 5
Lymphocytes	12, 5
Hématies nucléées	néant

Anisocytose	légère
Poïkilocytose	néant
Polychromatophilie	néant
Plaquettes	néant

Le 29 Juillet, état à peu près stationnaire ; la température ébauche une légère descente à 39°. Un nouvel examen de sang est pratiqué, on le fait *avant et après injection d'adrénaline*.

Dans les deux cas le taux des globules rouges reste inchangé. Celui des globules blancs légèrement augmenté passe de 5.800 à 6.400. Cette augmentation est due, non aux polynucléaires dont le chiffre ar mm³ passe de 638 à 680, mais aux mononucléaires et aux lymphocytes qui montent respectivement de 116 à 544 et de 870 à 1.216 par mm³.

A partir du 30 Juillet, l'état général s'aggrave progressivement. La température oscille autour de 40° ; le pouls entre 100 et 120. Les hémorragies buccales sont presque continues, la malade s'anémie rapidement, sa pâleur est extrême. On pratique alors des transfusions parfois biquotidiennes de 200 à 300 c.c. prises sur différents donneurs appartenant au groupe II, qui est celui de la malade. On injecte d'autre part de l'anthéma, du sérum gélatiné ; la malade reçoit de façon continue du goutte à goutte rectal glucosé.

Le 30 Juillet, l'examen du sang montre l'anémie persistante à 1.940.000. La formule blanche est sensiblement la même avec apparition de quelques éosinophiles. Malgré le traitement institué les hémorragies qui semblent s'arrêter quelques heures à la suite des transfusions réapparaissent. Le bien être apporté par les injections de sang n'est que passager. Pour lutter contre l'anémie progressive on fait ingérer à la malade de l'hépatol et on s'efforce de lui donner de la moëlle osseuse. Dans l'espoir de relever le taux

des polynucléaires, des injections sous-cutanées de pyofor-
mine puis de physiosthénine sont faites, mais en vain.

Le 2 Août, la malade se plaint d'une vive otalgie droite, mais le Docteur Rasse appelé en consultation constate que le tympan est normal. L'état du pharynx est de plus en plus grave ; les amygdales, le voile du palais, la base de la langue continuent à se nécroser et à saigner. Il se détache parfois des lambeaux sphacéliques dont la chute entraîne de nouvelles hémorragies souvent fort abondantes. L'action des transfusions est toujours passagère, tant au point de vue des hémorragies qu'au point de vue de l'état général. La température se maintient autour de 40°. Le pouls à 110-120.

Examen d'urines :

Volume	normal
Albumine	0
Sucre	0
R. de Meyer	0
Hématies	0

Le 3 Août, examen de sang :

Globules rouges	885.000
Anisocytose	légère
Poikilocytose	0
Polychromatophilie	0
Hématies nucléées	1
Plaquettes	0
Globules blancs	10.500
Polyneutrophiles	8
Poly basophiles	0
Poly éosinophiles	0
Grands monos	3
Moyens monos	87
Lymphocytes	2

Le 5 Août, on observe une légère détente ; la déglutition est plus facile et la malade tolère une alimentation liquide ; mais cette amélioration n'est que passagère ; on constate à la base droite des signes de congestion pulmonaire qui disparaissent d'ailleurs en 48 heures.

L'auscultation du cœur révèle un souffle ayant le caractère des souffles anémiques. La température est à 40°, le pouls à 120. Les urines sont albumineuses. L'examen du sang montre une anémie un peu moins marquée : 1.875.000 globules rouges ; les leucocytes sont fortement augmentés globalement : 18.000 ; mais le pourcentage montre une *absence totale de polynucléaires*.

Le 6 Août, la malade meurt bien qu'il eut été fait en 7 jours des transfusions dont le total dépasse 2 litres de sang.

Ce jour-là : Hémoglobine	15 %
Globules rouges	685.000
Globules blancs	10.100
Formule sensiblement la même.	

AUTOPSIE

ETUDE MACROSCOPIQUE :

A l'ouverture de la *plèvre gauche* on constate un épanchement minime séro hémorragique. La *plèvre droite* ne contient pas de liquide mais il y a une adhérence au niveau du sommet.

Les deux poumons sont œdématiés, mais il n'y a aucun foyer purulent ou hémorragique, pas de broncho pneumonie.

Le sac péricardique contient une petite quantité de liquide séreux.

Le cœur est normal ; l'endocarde et les valvules ne présentent aucune anomalie.

Les organes abdominaux ne présentent rien d'anormal macroscopiquement.

Le foie, la rate, les reins présentent leur aspect et leur volume habituels.

Les ganglions mésentériques sont augmentés de volume et rougeâtres.

Le corps thyroïde est le siège d'un *volumineux infarctus hémorragique*.

Des prélèvements des différents organes et d'os ont été faits pour examens histo-pathologiques.

ETUDE MICROSCOPIQUE (due à l'obligeance du D^r Foulon, préparateur à la Faculté) :

MOELLE : FROTTIS DE MOELLE :

Côte : les éléments sont assez rares enrobés dans des filaments fibrineux et il est impossible de faire un pourcentage des éléments médullaires. Mais dans ces cellules dissociées, les éléments mononucléés prédominent de beaucoup. Pas de polynucléaires visibles, ni d'éléments de la lignée myélocytaire.

Radius : les éléments sont encore beaucoup plus dispersés et le pourcentage ne peut être établi. Cependant on peut affirmer l'absence de polynucléaires et d'éléments myélocytaires.

COUPES DE MOELLE :

Côte : la moëlle costale est en général très riche en éléments cellulaires mais présente cependant en certains points des ilots adipeux.

A un faible grossissement il semble qu'on ne soit en présence que de formes mononucléées. L'identification de ces éléments d'une façon précise n'est pas toujours possible en raison de l'autolyse cadavérique. Ce que l'on peut affirmer c'est l'absence presque totale de cellules granulocytaires polynucléaires. Pour ce qui est des myélocytes et des autres formes plus jeunes de la série myéloïde, on ne peut être aussi

affirmatif en raison de la difficulté de coloration : mais on peut être autorisé à dire qu'il s'agit vraisemblablement de formes mononucléaires n'appartenant pas à la série myéloïde : elles sont en tout cas fort nombreuses. Les cellules réticulaires de la moëlle sont particulièrement évidentes et paraissent plus nombreuses que normalement.

Quant aux mégacaryocytes ils sont extrêmement rares et c'est à peine si l'on peut en découvrir un en plusieurs champs microscopiques.

Les éléments de la série rouge ne semblent pas particulièrement touchés : les formes nucléées y paraissent nombreuses.

Radius : il existe le même aspect général que pour la côte. Si l'activité médullaire semble plus considérable que chez un individu normal elle est néanmoins moins forte que dans la moëlle costale et les pelotons adipeux y sont notablement plus nombreux.

GANGLIONS : MÉDIASTINAUX :

Ils présentent en général une anthracose très marquée d'un type de réaction inflammatoire lymphocytaire subaigüe ou chronique.

Dans l'un de ces ganglions également infiltré d'anthracose, existe un nodule nécrotique en partie envahi par la sclérose et la pigmentation anthracosique. Ce nodule n'est entouré par aucune forme cellulaire caractéristique, mais on peut cependant conclure à un ganglion tuberculeux ancien.

RÉTROSTERNAUX ET MÉSENTÉRIQUES :

Les aspects identiquement les mêmes permettent de les confondre en une même description.

On est frappé par une réaction réticulaire intense. Il existe une hyperplasie endothéliale très marquée des cellules du sinus. En outre, *dans les plages de tissu lymphoïde, à côté des cellules réticulaires et des lymphocytes, on trouve des*

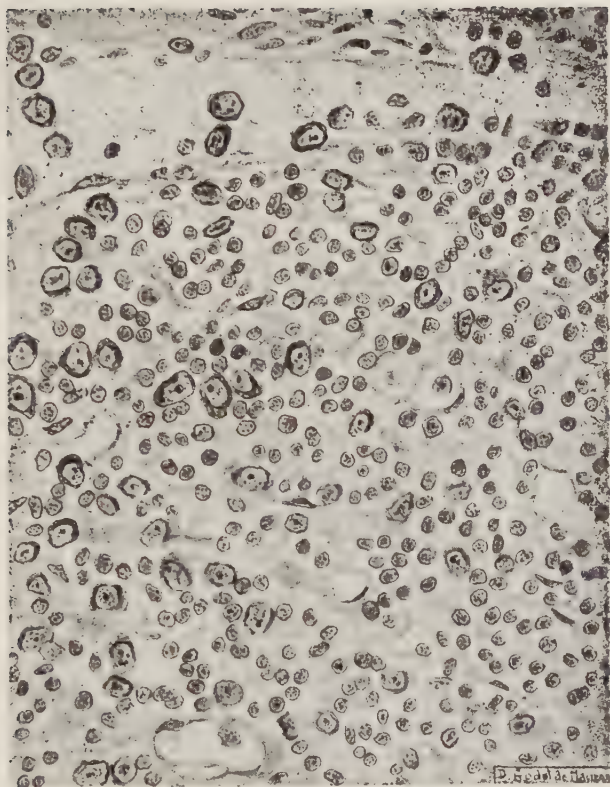


Fig. 1. — Métaplasies myéloïdes dans un ganglion

éléments plus volumineux, à noyau arrondi, à protoplasme granuleux qui témoignent d'une *métaplasie myéloïde certaine*.

Par contre aucune forme polynucléée n'est visible.

RATE. — Les corpuscules de Malpighi sont nettement individualisés de la pulpe rouge et présentent une structure sensiblement normale. Dans la pulpe rouge, on remarque en certains points une hémossidérose assez accentuée et dans l'ensemble une grande richesse en éléments cellulaires. Ceux-ci sont pour la plupart des éléments mononucléaires dont il est difficile de préciser la nature, soit réticulaires, soit lymphoïdes.

Pour certains d'entre eux, il s'agit à n'en pas douter de formes myéloïdes jeunes ainsi que la structure du noyau et l'aspect granuleux du protoplasme permettent de l'affirmer.

Là encore l'absence des polynucléaires est remarquable.

Les globules rouges ne sont pas en tel nombre qu'on puisse parler de congestion, au contraire. De-ci, de là, quelques globules rouges nucléés.

APPENDICE. — La muqueuse est en grande partie nécrotique : le tissu lymphoïde sous jacent est augmenté d'épaisseur. Il y a hyperplasie réticulaire et en outre des cellules volumineuses semblables à celles des ganglions et pouvant être interprétées comme *des cellules myéloïdes*.

FOIE. — Il présente des lésions très intenses, caractérisées surtout par une dissociation de la *travée* hépatique et par une nécrose acidophile de nombreux éléments cellulaires. Autant qu'il est possible de le préciser les lésions sont plus accentuées au niveau des régions centrolobulaires. Le tissu conjonctif n'est pas augmenté mais il faut cependant noter une infiltration mononucléée discrète au niveau de la plupart des espaces portés.

Il s'agit là d'un foie d'hépatite aiguë de type ictère grave.

POUMON. — Il est nettement œdémateux. Dans l'ensemble en effet, réaction œdémateuse des alvéoles avec macrophages bourrés tantôt de pigment ocre, tantôt de pigment anthracosique. En certains points suffusions hémorragiques intra alvéolaires : dans certains alvéoles quelques rares polynucléaires, mais les cellules mononucléées de nature lymphoïde sont de beaucoup les plus nombreuses.

En somme, congestion, hémorragies, œdème constituant des lésions à *type infectieux aigu*.

REINS. — Ils présentent une congestion glomérulaires très marquée. Les tubes contournés sont assez profondément atteints et les cellules présentent un aspect nécrotique, les noyaux sont mal colorables : il s'agit là de lésions qui sont difficiles à différencier de *l'autolyse* post-mortem.

Par contre, dans la zone médullaire vont se présenter des lésions très particulières : de très nombreuses cavités vasculaires sont complètement emplies par une substance finement granuleuse, très fortement hémateïnophile, gram que l'on peut interpréter comme des *embolies microbiennes de cocci*. Une définition plus précise de ces germes est impossible. Ils constituent apparemment des embolies microbiennes pures sans nécrose, et l'on ne trouve pas dans le rein des foyers nécrotiques tout au moins sur les fragments soumis à l'examen.

SURRENALES. — Dans une surrénale qui dans l'ensemble est bien conservée au niveau de la zone corticale, on trouve une *plage nécrotique* de faible étendue dans laquelle les éléments cellulaires ont conservé leur forme mais aucun noyau ne peut être coloré.

THYMUS. — Il est constitué principalement par du tissu adipeux renfermant encore de nombreux îlots de tissu thymique bien reconnaissable par ses corpuscules de Hassal. La structure est normale mais il existe une abondante infiltration

lymphocytaire et le tissu réticulo endothélial est en prolifération marquée.

C. THYROÏDE. — La structure normale en certains points est généralement bouleversée par des nappes hémorragiques diffuses abondantes.

OVAIRE. — Parfaitement conservé et normal à tous points de vue.

PANCREAS. — Il présente un aspect d'antolyse cadavérique extrêmement accentuée. Il semble le siège d'hémorragies.

HÉMATOME DE LA PAUPIÈRE. — Cette infiltration hémorragique est intéressante par le type de réaction inflammatoire qui l'entoure. En effet si l'on y trouve de très nombreux macrophages et quelques mononucléaires, les polynucléaires neutrophiles sont extrêmement rares et disséminés, noyés dans le reste des éléments figurés.

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES HEMATOLOGIQUES, ANATOMO-HISTOLOGIQUES

En résumé cette observation est un exemple particulièrement net de l'association d'un syndrome agranulocytaire avec atteinte de la crase sanguine (anémie et syndrome hémorragique) et d'un syndrome infectieux.

Il y a là un complexe parfaitement connu maintenant, dont les exemples abondent dans la littérature et dont la valeur a été bien mise en relief surtout par Aubertin et Lévy.

Considérations cliniques

Nous passerons très rapidement sur la clinique : le sexe féminin, l'absence d'étiologie précise, l'état infectieux sévère, l'extrême gravité de l'atteinte générale, les lésions ulcéro-nécrotiques buccopharyngées, l'absence d'hypertrophie appréciable des organes hématopoïétiques constituent autant de symptômes qui répondent à la description maintenant classique.

L'ictère n'est pas signalé dans notre observation. Un teint plombé, une pâleur extrême des téguments témoignent à la fois de l'anémie profonde et de la toxoinfection. Malgré l'absence de jaunisse il est important de signaler dès maintenant les lésions d'hépatite aigüe trouvées à l'autopsie et en tous points analogues à celles de l'ictère grave.

Le syndrome infectieux domine l'aspect clinique :

La prostration, la stupeur réalisant un véritable aspect typhoïde avec céphalée intense, délire, carphologie, lèvres fuligineuses, la température oscillant autour de 40° avec un pouls en rapport, décèlent la gravité de l'atteinte générale.

Malgré ce tableau infectieux intense, aucune localisation organique apparente, sauf l'angine.

L'hémoculture reste négative ; nous avons vu tout à l'heure cependant qu'à l'autopsie il fut possible de mettre en évidence des amas microbiens dans le parenchyme rénal. C'est un fait d'interprétation délicate et peut-être s'agit-il simplement d'infection terminale agonique ou préagonique.

Considérations hématologiques

a) Au point de vue hématologique, le fait capital mis en relief par la numération globulaire a été *l'extrême rareté, puis l'absence des granulocytes*.

Leur proportion, de 10 % au début de la maladie, n'a jamais dépassé 11 % et s'est trouvée à 0 la veille de la mort.

Nous pouvons donc bien affirmer être en présence d'une *agranulocytose*.

Cette constatation a été renforcée par l'épreuve de l'adrénaline dont les résultats n'ont pas montré la mise en circulation de nouveaux granulocytes. Les examens de sang montrent en outre quelques faits particuliers.

Il n'existe *pas de leucopénie*: jamais le chiffre des globules blancs ne descend au dessous de 6.400. Bien mieux, à mesure que la maladie évolue on assiste à une *véritable leucocytose* montant jusqu'à 18.000 leucocytes par mm³. Cette augmentation, fait remarquable, ne porte à peu près que sur les moyens mononucléaires qui arrivent à constituer jusqu'à 98 % des éléments. La courbe des mononucléaires reste sensiblement parallèle à la courbe des leucocytes en général, tandis que celle des polynucléaires en reste totalement indépendante et finit même par s'en écarter de plus en plus. Les lymphocytes et les grands mononucléaires vont en décroissant. Les éosinophiles n'apparaissent que rarement dans la formule et n'excèdent pas 1 à 2 %.

Comment interpréter cette leucocytose ? Il ne s'agit certainement pas de leucémie: l'aspect de la cellule est net, le noyau est bien coloré faisant contraste avec

1.931	24	29	30	31	1 ^{re}	2	3	4	5	6
	Plaque	Plaques	Plaques	Plaques	Plaques	Plaques	Plaques	Plaques	Plaques	Plaques
Hémoglobine	75	55	65	33	10(2)	-	60	30	60	15
Globules rouges	2030.000	2.060.000	1.940.000	1.530.000	950.000	-	885.000	1.175.000	1.875.000	685.000
Globules blancs	8.000	5.800	7.600	12.000	10.200	-	10.500	14.000	18.000	10.100
Polynucléaires	10	11	7,5	2,5	1,5	-	8	4	0	2
	800	638	494	300	153	-	840	560	0	202
Lymphocytes	0	0	0,5	0,5	0	-	0	0	0	0
	0	0	38	60	0	-	0	0	0	0
Mononucléaires	30	2	9,5	8,5	1,5	-	3	2	3	0
	2.400	116	544	722	1.020	-	315	280	540	0
Erythrocytes	47,5	72	65	70	85	-	87	93	95	98
	3.800	4.176	4.160	5.320	8.670	-	9.135	13.020	17.100	9.898
Lymphocytes	12,5	15	19	9,5	12	-	2	1	2	0
	1.000	870	1.216	1.140	1.224	-	210	140	360	0
Hématies nucléées	0	0	2	1	2	-	1	0	0	0
Plaquettes	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0
Anisocytose	légère	0	0	légère	0	-	0	0	légère	0
Poikilocytose	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0

le cytoplasme clair et homogène: c'est un moyen mononucléaire et non une cellule embryonnaire, laquelle serait plus petite avec un protoplasme plus fortement coloré.

Au reste, cette mononucléose demeure très difficile à expliquer. Peut-être résulte-t-elle de l'infection causale elle-même, ou des interventions pratiquées, des transfusions répétées en particulier. Devant les causes d'excitation de la leucopoïèse l'organisme a réagi suivant ses possibilités en donnant des mononucléaires et non des polynucléaires.

b) *Le syndrome anémique* révèle une anémie grave maligne avec pâleur cireuse, asthénie intense, hypotension, souffles cardio-vasculaires.

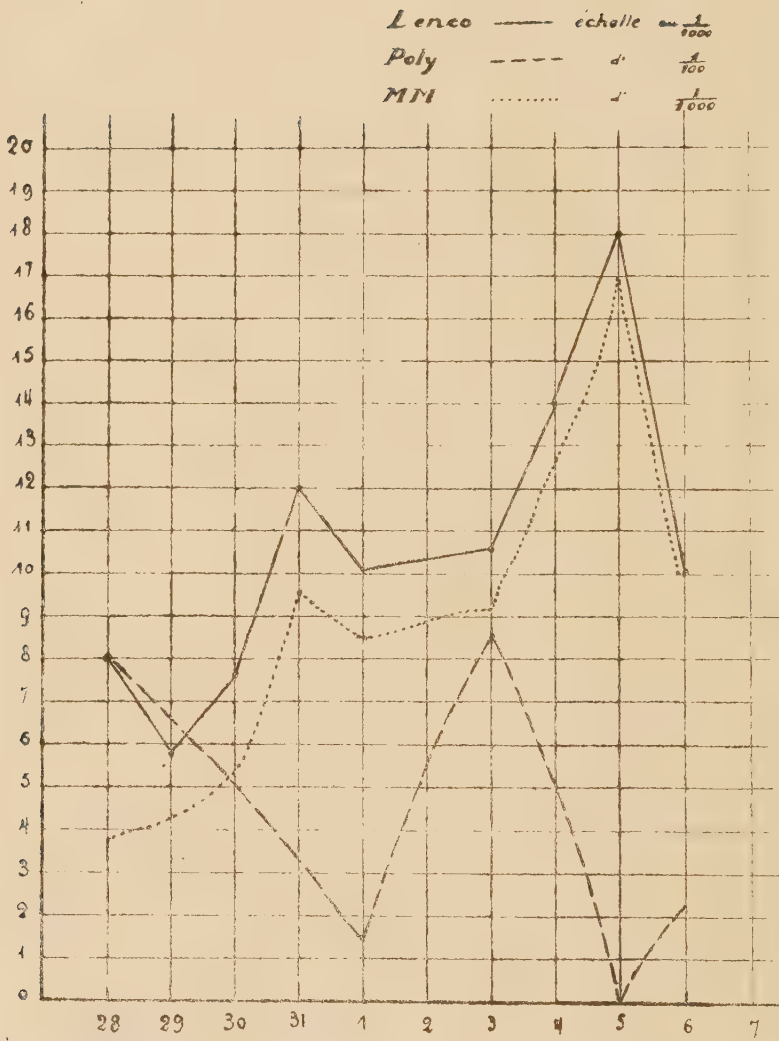
L'examen hématologique montre que les hématies sont de nombre très diminué, leur taux restant presque toujours inférieur à 2 millions. Il existe quelques modifications qualitatives portant sur la forme des globules mais surtout sur leurs différences de taille, légère anisocytose sans poïkilocytose ni polychromatophilie avec quelques hématies nucléées.

c) *Le syndrome hémorragique* est tout aussi net:

Cliniquement ce sont des plaques ecchymotiques purpuriques, des suffusions sanguines sous-cutanées constituant parfois de véritables hématomes, mais surtout des hémorragies pharyngées intenses, continuelles, prolongées, ne cédant pas au traitement.

Le temps de saignement était très prolongé: 19 minutes.

L'examen cytologique montre sur les nombreuses lames de sang observées, l'absence totale et persistante de plaquettes.



Ce syndrome hématologique que nous venons de mettre en relief n'est pas sans présenter une certaine ressemblance avec l'alencie hémorragique, ou la panmyélo-

phtisie de Frank. Toutes ces affections sont à la limite les unes des autres : mais si le diagnostic hémato-logique peut être difficile, cliniquement la différence est rendue plus nette grâce à l'existence du syndrome angineux et des nécroses.

Considérations anatomo-histologiques

Dans beaucoup de cas, comme nous le verrons, les examens anatomiques faits jusqu'ici se sont révélés trop superficiels ou trop limités : assez rares étaient les observations histologiques, qui dans la majorité des cas, ne décrivaient d'ailleurs que les organes hémato-poïétiques. Quelques observations récentes minutieusement faites ont apporté des résultats intéressants. Ayant la chance d'apporter une autopsie complète, nous avons tenu à fouiller particulièrement la question.

Si dans l'ensemble, les constatations faites, malgré tout leur intérêt sont assez pauvres, nous avons pu mettre à jour quelques faits curieux.

En outre, nous retrouverons en anatomie pathologique comme en clinique, cette opposition entre l'atteinte grave à grand fracas de l'état général par une affection d'allure septicémique et la pauvreté extrême des localisations organiques :

Parmi les lésions constatées, les unes sont de caractère banal, d'autres sont plus spécifiques et méritent peut-être d'être rattachées par un lien essentiel à l'agranulocytose.

Nous n'insisterons pas sur les lésions banales qu'on retrouve dans toutes les observations :

La disparition ou la raréfaction extrême des polynucléaires dans tous les organes et même les foyers in-

flammatoires; les foyers nécrotiques (et d'ailleurs outre ceux du pharynx, nous n'en avons trouvé qu'un seul dans une surrénale). De même nous ne ferons que rappeler les lésions banales d'aspect infectieux, pulmonaires surtout.

Par contre notre observation va nous permettre d'attirer l'attention sur quelques points particuliers:

Nous avons fait l'exploration complète des *glandes endocrines* sans résultats bien appréciables: citons pourtant un foyer hémorragique important en plein corps thyoïde réalisant un gros infarctus.

Le fait que les éléments rouges dans le sang circulant présentent un aspect d'anémie aplastique ou hypoplastique et que d'autre part les formes érythrocytaires jeunes sont très abondantes à l'examen de la moëlle, confirme ce phénomène déjà signalé de la discordance possible entre l'image du sang et l'image médullaire.

Histologiquement parlant, l'abondance des hématies nucléées dans la moëlle ne permet pas de dire anémie aplastique. Par contre les mégacaryocytes très rares confirment par leur pauvreté numérique les troubles de la crase sanguine.

Un autre fait, peu en rapport avec la leucopénie habituellement signalée, est l'activité médullaire intense portant sur les éléments blancs mononucléées, à tel point que ceux-ci semblent étouffer les éléments myéloïdes normaux.

Nous retrouverons d'ailleurs cette *prolifération lymphoïde* au niveau des ganglions. Elle est vraisemblablement en rapport avec le taux élevé de moyens monos trouvé dans le sang.

Le foie présente un aspect de dégénérescence aigüe

rarement signalé. C'est un véritable foie d'ictère grave : est-il d'origine toxique ou infectieuse ? quel est son rôle dans la marche de l'infection ? autant de problèmes actuellement insolubles. Signalons toutefois cette hépatite aigüe en la rapprochant de l'ictère souvent observé que Schultz avait placé parmi les signes cardinaux de la maladie.

Les embolies microbiennes : dans le parenchyme rénal constituent également un fait assez curieux à rapprocher de l'absence de germe à l'hémoculture et de l'abondance des coccis sur les frottis amygdaliens. Une récente observation (Empey et Proescher) décrit également des foyers microbiens dans certains organes autour ou à l'intérieur des foyers nécrotiques viscéraux. De nombreux auteurs ont pu isoler, soit des cultures du sang, soit de celles des tissus, des germes divers : staphylocoque doré, staphylocoque pyogène blanc, streptocoque hémolytique, streptocoque viridans bacille pyocyanique etc. Aucun de ces germes n'est spécifique. Nos constatations personnelles n'autorisent pas davantage de conclusions d'ordre étiologique.

Nous terminerons par un fait curieux qui fut pour nous une surprise d'examen histologique, et que nous signalons étant donné sa rareté dans l'agranulocytose : les METAPLASIES MYELOIDES.

On connaît la fréquence des réactions du tissu réticulo-endothélial au cours de cette maladie, mais jamais les métaplasies myéloïdes, à notre connaissance, n'ont été aussi nettement constatées que dans notre observation ; non seulement dans les ganglions médiastinaux, retrosternaux, mésentériques, mais encore dans la rate et jusque dans l'appendice.

C'est un exemple de plus des variétés de réactions individuelles dans cette affection complexe.

En résumé, les quelques originalités de cette observation consistent dans l'opposition entre *la sidération* de la fonction granulocytaire et l'activité du système lymphocytaire et du système erythrocytaire, *ce dernier gardant tous ses éléments jeunes enclos dans la moëlle*; dans l'existence d'une hépatite suraigüe et d'embolies microbiennes organiques enfin dans l'existence de foyers multiples de *métaplasie myéloïde*.

CHAPITRE II

ETUDE D'ENSEMBLE DE L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DANS L'AGRANULOCYTOSE

L'étude du cas que nous venons de rapporter nous a invité à consulter la littérature anatomo-pathologique sur cette question. Nous avons pensé que cette partie compilatoire de notre travail méritait d'être rapportée. La question de l'agranulocytose est en pleine discussion; certainement nos connaissances à son sujet évolueront encore. Il n'est donc pas sans intérêt de grouper pour le chercher les documents mis à jour jusqu'ici.

Les observations que nous avons pu réunir nous ont permis de tracer organe par organe, un tableau que nous espérons assez complet, des lésions observées sur la table d'autopsie et au microscope.

Pour chaque organe nous avons étudié l'aspect macroscopique puis les descriptions histologiques. Chaque description histologique détaille à son tour, dans l'ordre la structure de l'organe puis les éléments cellulaires qui s'y trouvent. Enfin, s'il y a les recherches bactériologiques, frottis d'organes qui ont donné lieu à la constatation d'un germe par culture ou par examen direct. Un court résumé donne finalement la note générale dominante.

L'ANGINE ET LES VOIES RESPIRATOIRES SUPERIEURES

Bouche et Pharynx: La description des lésions macroscopiques fait autant partie de la clinique que de l'anatomie pathologique: nous ne pouvons toutefois la passer sous silence. Toutes les observations ont longuement décrit les lésions ulcéro-nécrotiques de la gorge, avec prédominance des lésions gangréneuses sur l'amygdale et les tissus périamygdaliens, leur revêtement de fausses membranes grisâtres recouvrant des plages saniemuses et fétides. Quelques cas particuliers sont à noter: plusieurs auteurs signalent l'atteinte de la base de la langue, de la luette, du voile et de la voûte du palais, voire même des gencives et de la muqueuse jugale. On a cité un œdème, dur, avec infiltration du plancher de la bouche.

Schultz et Jacobowitz décrivent un fort œdème de la région bucco-pharyngée. Stæmmeler un œdème rétro-pharyngien et englobant toute la région sous hyoïdienne.

Au microscope, ces foyers nécrotiques ne présentent aucune réaction de défense à polynucléaires. Tantôt la réaction inflammatoire fait totalement défaut; absence complète de leucocytes, tantôt réaction à lymphocytes ou mononucléaires, parfois plasmazellen (Bock et Wiede).

Quelques cas curieux et exceptionnels ont été publiés:

Schultz a observé un cas avec revêtement épithélial des amygdales bien conservé et, à un seul endroit dans la profondeur une nécrose rappelant celle du foie.

Bouché a remarqué un cas d'agranulocytose où, fait très rare, les amygdales étaient parfaitement normales sans foyer infectieux ni réaction inflammatoire.

Plus curieuse encore est la description de Bacaloglu : le pharynx présentait ainsi que l'épiglotte des placards légèrement proéminents blanc-jaunâtres de tailles différentes : les amygdales sont sclérosées, fibreuses. Histologiquement au niveau de ces placards l'épithélium est tantôt abrasé tantôt hypertrophié. Dans l'épiderme mais surtout dans le derme, infiltration microbienne massive allant jusqu'aux muscles sousjacent entourant les glandes muqueuses.

Les vaisseaux sont dilatés parfois thrombosés par les microbes. Réaction inflammatoire à cellules embryonnaires et plasmatiques. Il n'y a donc pas ulcération mais stade d'infiltration intra et sous dermique, par des cultures pures de Streptocoques.

Les microbes locaux sont des plus variables : ils existent en amas dans les foyers de nécrose (Miss Lovett). Streptocoque fréquent et en quantité (Staemmler, Schultz, Zikowski, Bacaloglu). pneumocoque (Delvove). Cocci gram négatif coccobacilles quelques fusiformes dans notre cas. Plus curieuse est la constatation de microbes anaérobies (Warr).

Voies aériennes supérieures : Une rhinite ulcéro-hémorragique a été signalée par Schultz Jacobowitz.

Le naso-pharynx est très fréquemment bouché par extension des lésions bucco-pharyngées. On observe les lésions ulcéro-nécrotiques décrites plus bas à l'étude des voies digestives.

Empey et Proescher citent une ulcération croûteuse du septum nasal chez un enfant, s'accompagnant de

rhinité chronique et ayant constitué le début des lésions agranulocytaires.

Le *larynx* est assez souvent le siège de lésions: soit seulement processus ulcéro-gangréneux de l'orifice du larynx (Miss Lovett) ou de toute la partie supérieure du larynx (Schultz et Jacobowitz). L'atteinte de l'épiglotte des plis arythéno épiglottiques est notée par plusieurs auteurs (Schultz Ischistovitch). De l'œdème inflammatoire peut coexister avec ces lésions dans toute la région pharyngo-laryngée parfois jusqu'au corps thyroïde (Staemmler).

La *trachéite* nécrotique a été constatée par Friedman par Bock et Wiede.

Citons enfin l'observation de Bacaloglu qui décrit au niveau de l'épiglotte et de la trachée des placards non encore ulcérés constitués par un envahissement nécrosant massif de streptocoque pur.

RATE. — La rate a été très souvent étudiée.

Macroscopiquement: Elle est souvent augmentée de volume, assez friable, de couleur gris rouge. Le plus fréquemment hyperhémiee congestionnée, elle peut être parfois légèrement scléreuse ou présenter exceptionnellement de la péricapnité (Bacaloglu).

Histologiquement: L'architecture normale est plus ou moins modifiée: la majorité des auteurs signale une structure folliculaire effacée (Licht et Hartmann) altérée (Reye); les follicules sont petits, indistinctement teintés (Empey et Proescher); il existe une hyperplasie conjonctive accentuée périartérielle (Bacaloglu) la disparition des follicules est notable (Zikowsky); parfois même la structure est totalement bouleversée (Stoeke

Gütlein). De plus rares auteurs indiquent des follicules malpighiens bien dessinés, une architecture non modifiée (Delvoye).

L'hyperhémie des sinus veineux est communément signalée par la majorité des auteurs.

Il y a en outre comme dans la moëlle une prolifération remarquable du tissu réticulo-endothélial. Rappelons ici les figures de métaplasie myéloïde trouvées par nous dans la rate.

Outre quelques zones hémorragiques dans la pulpe rouge une lésion assez fréquemment signalée est le foyer de nécrose. Schultz le décrit ainsi :

« Innombrables nécroses atteignant jusqu'au double d'un corpuscule de Malpighi ; thromboses veineuses faites de tissu nécrotique. Ces nécroses s'étendent jusqu'aux sinus veineux d'assez gros calibre. Il manque autour une zone réactionnelle et l'on ne voit par groupes isolés que des cellules plasmatiques.

Parfois cependant il peut exister une infiltration lymphocytaire (Tempka) ou plus souvent à mononucléaires avec aspect de splénite.

Dans les vaisseaux on ne voit que des éléments lymphocytaires avec très rares polynucléaires. De même sur les frottis où l'on note encore quelques macrophages ; la réaction des oxydases est partout négative. D'abondants dépôts d'hémosidérose (Tempka) des lésions granulomateuses avec cellules de Sternberg typiques (Jaffe) ont été signalés.

Enfin des germes divers ont pu être retrouvés dans la rate :

Pyocyanique (Freidman) ;

B. Coli (Schultz Jacobowitz) ;

Colibacille (Schultz) ; Strepto (Stoeke).

En résumé la rate est très hyperémiée; la structure folliculaire généralement altérée. Il existe une prolifération du tissu réticulo-endothélial; mais surtout des foyers nécrotiques parfois entourés de germes et, fait capital ne provoquant pas la réaction inflammatoire normale. Dans les vaisseaux et sinus, comme dans le sang absence d'éléments granuleux réaction plasmocytaire parfois.

MOËLLE OSSEUSE. — L'étude de la moëlle osseuse est évidemment d'un intérêt capital, aussi a-t-elle fait l'objet d'un grand nombre de comptes rendus anatomiques. En effet l'aspect déficitaire de la moëlle est la signature indispensable du diagnostic.

Macroscopiquement: La moëlle fémorale est tantôt jaune (dans un cas de Friedman presque purement graisseuse), le plus souvent jaune rougeâtre ou gris rougeâtre ou jaune à la diaphyse, rouge à l'épiphyse, parfois entièrement rouge (Miss Lovett, Stocke).

La moëlle sternocostale, normalement plus active et plus rouge, présentait dans une observation d'Aubertin des zones alternativement rouge et jaune et était très grasse. Kastlin décrit de même la moëlle vertébrale graisseuse.

Histologiquement: La structure de la moëlle présente une dégénérescence graisseuse plus ou moins accentuée suivant l'activité de la région.

Le système réticulo-endothélial est très souvent en prolifération: Schultz, Bock et Wiede, Kastlin et d'autres auteurs le signalent nettement.

Citons dès maintenant la description d'Empey et Proescher, les premiers à signaler des embolies micro-

biennes médullaires: ils décrivent de très nombreuses zones nécrotiques de toutes tailles dont certaines contenaient un grand nombre de bacilles. Ceux-ci étaient répartis dans la masse des cellules lymphocytiques. Un grand nombre des éléments lymphocytaires et même mégacaryocytaires montraient des images de dégénérescence dans le protoplasme et le noyau.

Un fait domine l'aspect histologique c'est l'absence ou l'extrême rareté des polynucléaires neutrophiles. Les éosinophiles sont parfois relativement plus nombreux qu'à l'ordinaire (Schultz); les éléments de la série myéloïde: myéloblastes, promyélocytes, myélocytes sont souvent complètement absents. Hueber signale de rares cellules jeunes de la série myéloïde et des myélocytes à vacuoles probablement en état de dégénérescence; Zikowsky de rares myélocytes dans la moëlle vertébrale. Bück parle seulement d'hypoplasie myéloïde. Delvoye voit des myélocytes dans la moëlle sternale. Ischistovitch beaucoup de promyélocytes neutro et éosinophiles.

Gütlein décrit exceptionnellement une moëlle riche en cellules de la série myéloïde. Une ponction du sternum faite par Bück montre de très nombreux myélocytes alors que le taux des granulocytes dans le sang ne dépasse pas 4 %.

Dans l'observation de Bacaloglu, à la pénurie des myélocytes neutrophiles s'oppose la fréquence des myélocytes et même des polynucléaires éosinophiles; ces derniers n'étant pas rencontrés dans le sang circulant pendant la maladie. Sont également signalées quelques cellules plasmatiques type Türck.

Dans la grande majorité des cas la réaction des oxydases reste négative. Leuchtenberger a vu quelques

cellules sur lesquelles elle se trouvait positive. Les éléments de la série lymphocytaire bien que constituant le fond des cellules blanches sont en nombre normal. La myélopoïèse bien que très diminuée n'est nulle part étouffée par des processus lymphoïdes (Bock et Wiede). Au contraire plusieurs descriptions signalent la pauvreté de la série lymphoïde (Kastlin) quelques lymphocytes peut-être leucoblastes (Schultz).

Seul Tempka indique une forte hyperplasie lymphocytaire et enfin nous-mêmes avons insisté sur la prolifération de la série mononucléaire constatée dans notre observation, mononucléose progressive s'opposant au cours descendant des polynucléaires.

Les mégacaryocytes sont signalés sur la très grande majorité des observations comme normaux. Pfab a pourtant remarqué l'absence de mégacaryocytes: Delvoye les trouve rares mais objecte très justement que vers la fin de l'évolution, les examens hématologiques marquent une tendance à l'anémie et la thrombopénie. Cependant lorsqu'il existe un véritable syndrome hémorragique avec absence de plaquettes, il faut incriminer l'agénésie médullaire. Mêmes réflexions pour l'érythropoïèse qui, en général est respectée, exception faite des cas associés à une anémie vraie: telle cette véritable sidération médullaire (absence d'hématies nucléées et de myélocytes) décrite par Galavielle. Outre les bacilles observés par Empey dans les foyers de nécrose, signalons le *Bactérium coli* (Schultz et Jacobowitz), le *Streptocoque*, le *Staphylocoque doré* (Stocke) des cultures de colibacille (Delvoye) obtenus à partir de la moëlle osseuse.

En résumé: aspects macroscopiques variables: mi-

microscopiquement si la pauvreté en éléments granuleux est la lésion dominante, elle est très variée dans ses modalités en intensité et en qualité; les myélocytes peuvent être altérés pour une quelconque de leur variété, à un quelconque de leur stade. Enfin les éléments granuleux peuvent être touchés en concomitance avec les érythrocytes et les mégacaryocytes.

La numération d'Aubertin donne un état assez exact de l'aspect de la moëlle dans les cas purs:

Grands monos	18 %
Moyens monos	59 %
Leucoblastes	2 %
Mégacaryocytes	1 %
Matzellen	0
Polynucléaires	0
Myélocytes	0
Nombreux normoblastes.	

Signalons en outre la prolifération du système réticulo-endothélial, et la description nouvelle de foyers de nécroses en pleine zone d'activité médullaire, parsemés d'amas bacillaires, ce qui ouvre la porte à toutes les discussions étiologiques.

GANGLIONS LYMPHATIQUES

Ganglions: Le plus souvent ils sont normaux et ce n'est pas un des caractères les moins curieux de cette affection que de voir les territoires ganglionnaires cervicaux intacts correspondant à l'angine nécrosante dont les lésions sont si profondes.

Pourtant il n'est pas rare de voir signaler la tuméfaction de certains groupes ganglionnaires: sous ma-

xillaires (Schultz Jacobowitz), cervicaux ou axillaires (Bock et Wiede) ou même inguinaux. Plus profondément les groupes médiastinaux ou mésentériques peuvent être tuméfiés, congestionnés.

Histologiquement: Kastlin a signalé une hyperplasie du tissu réticulo-endothélial dans des ganglions cervicaux. Dans tous ceux que notre observation nous a permis d'étudier, rétro-sternaux médiastinaux, mésentériques, nous avons trouvé des *cellules myéloïdes mé-taplasiques très nettes*. C'est là un fait exceptionnel.

Leuchtenberger y a trouvé des plages nécrotiques. Delvoye a obtenu, à partir des ganglions mésentériques congestionnés mais non modifiés, des cultures pures de colibacille.

Dans un cas de Jaffe se trouvaient associées des lésions granulomateuses avec absence de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et présence de cellules de Sternberg. Bref, c'est la congestion simple qui domine le tableau; plus accessoirement on voit tantôt une hyperplasie du système réticulo-endothélial, tantôt des plages nécrotiques.

TUBE DIGESTIF

L'œsophage: Il présente surtout des lésions dans sa partie supérieure faisant suite au pharynx. Mais dans d'autres cas les nécroses sont plus diffuses. Schultz et Jacobowitz ont vu des ulcérations disséminées tout le long de l'œsophage et par taches sur le cardia. Dans une autre autopsie de Schultz, l'œsophage présente un enduit jaunâtre facilement détachable, prolongé par bandes jusqu'au cardia: épithélium conservé par places;

par ailleurs larges plaques nécrotiques sur lesquelles se trouve une couche de mycélium poussant des prolongements jusque dans la sous-muqueuse. A peine une légère réaction cellulaire avec cellules plasmatiques.

Estomac: Assez souvent l'estomac est indemne. Dans tous les cas il est relativement moins touché que l'intestin.

Les ulcérations et les hémorragies sont les seules lésions signalées. Les ulcérations sont peu nombreuses, circonscrites, peu profondes de siège variable: Schultz et Jacobowitz en ont trouvé deux sur la petite courbure.

Les hémorragies sont plus des points hémorragiques que de véritables épanchements sanguins, affectant une allure pétéchiale ou punctiforme.

Intestin: C'est le siège le plus fréquent de lésions nécrotiques, après la gorge. Les nécroses sont disséminées sur tout le trajet intestinal, mais se produisent avec élection sur le gros intestin et le carrefour iléo caecal.

Quelques hémorragies sont signalées: épanchements sanguins (Houcke); taches hémorragiques (Kastlin); hémorragie punctiformes de la muqueuse intestinale (Stoeke); lésions de colite hémorragique (Delvoye).

Mais les ulcérations nécrotiques sont de beaucoup les lésions prédominantes. Elles se présentent:

sur le duodenum (Elsa Petri): tantôt petites ulcérations disséminées, tantôt abcès folliculaires.

sur l'iléon: congestionné, présentant une muqueuse rouge œdématisée avec pertes de substance à l'emporte-pièce, principalement au niveau des plaques de Peyer.

La plupart des observations insistent sur la fréquence

et l'intensité des lésions au niveau de l'iléon terminal et du cœco colon. Au niveau de la valvule de Bauhin (Friedman) surtout dans la région iléo-cœcale (Schultz) au-dessus de la valvule iléo-cœcale (Hueber).

Comme cas particulier, citons l'autopsie faite par Hueber où dans le cœcum faisait saillie une éminence rouge parsemée de petits foyers purulents et correspondant au moignon appendiculaire enfoui.

Histologiquement : Autour des lésions, aucune réaction inflammatoire, aucun leucocyte.

L'autopsie citée dans la thèse de Delvoye montre une perforation de 2 centimètres sur le cœcum, correspondant à une large poche tapissée de caillots infectés, en dehors du cœcum et du colon ascendant remontant en haut jusqu'au foie : on était intervenu sur le diagnostic de perforation appendiculaire. Une ulcération presque perforante siégeait à la partie moyenne du colon transverse.

Histologiquement : Il existait de très grosses lésions : il ne restait de la paroi que quelques fibres musculaires et conjonctives autour de la perforation. Plus loin, la muqueuse était seulement abrasée avec de nombreux éléments sanguins.

L'appendice ne présente en général que des lésions peu accusées. La muqueuse est infiltrée, présente de nombreux culs-de-sac glandulaires hypertrophiés. Kastlin a vu des taches hémorragiques sur le péritoine.

Le Rectum peut être atteint comme le reste de la muqueuse mais peut-être avec une fréquence plus grande. Il est quelquefois atteint électivement. L'intestin reste intact sauf la dernière portion du rectum où existe un

anneau de taches nécrotiques sans zone de réaction. On sait que la suppuration d'un abcès rectal a pu être considérée comme un signe de bon pronostic.

Il est assez rare, en somme, de voir signaler un tractus gastro-intestinal intact comme dans notre cas.

En résumé de tout l'appareil digestif c'est la bouche et le pharynx qui sont touchés avec un coefficient de gravité et de fréquence énorme: les lésions revêtent le plus souvent un aspect ulcéro-nécrotique sans réaction inflammatoire cellulaire à l'examen microscopique.

Les lésions œsophagiennes et gastriques sont assez rares et de peu d'importance consistant en ulcérations petites ou en légères suffusions sanguines.

Il n'en est pas de même de l'intestin: les lésions sont d'aspect ulcéreux, prédominant au niveau des plaques de Peyer et dans la région du carrefour iléo-cœcal. Les foyers hémorragiques peuvent également se voir.

Il est tout à fait exceptionnel que les lésions nécrosantes aboutissent à un tableau de perforation intestinale. Le rectum présente aussi des lésions plus ou moins étendues qui n'accompagnent pas forcément une atteinte intestinale.

GLANDES ANNEXES DU TUBE DIGESTIF

FOIE. — Au même titre que la rate, le foie a été l'objet de nombreuses observations.

Macroscopiquement: Son volume est en général moyen; parfois il est un peu volumineux et congestionné, même recouvert de suffusions sanguines; ou bien sa coloration est pâle, témoignant de la dégénérescence graisseuse.

Histologiquement : Sa structure est peu modifiée : un léger degré de sclérose peut se voir, provenant sans nul doute d'une affection concomitante. Les cellules de Kupfer habituellement normales sont notées comme agrandies par Bock et Wiede. Exceptionnellement un véritable bouleversement histologique est cité par Patois et Houcke, mais leur malade était un syphilitique. C'est une véritable dégénérescence aigüe avec dissociation des travées hépatiques que nous avons nous-mêmes constaté.

Deux lésions viennent surtout modifier l'aspect des coupes : la dégénérescence graisseuse et les foyers de nécrose. La stéatose cellulaire est fréquente surtout à la périphérie du lobule (Aubertin). Foyers jaune chamois de dégénérescence graisseuse avec caséification (Benett et Pfeuffer). C'est la lésion hépatique fréquente mais banale.

Les foyers de nécrose sont plus caractéristiques et plus variés. Tantôt ce sont de tout petits foyers de nécrose miliaire que l'on peut voir par transparence sous la capsule, tantôt les foyers nécrotiques sont jaunâtres à la coupe de la taille d'une lentille et parsemés de petits noyaux suppurés. Les nécroses d'après Schultz semblent en rapport avec le système vasculaire. Les constatations d'Empey semblent renforcer cette manière de voir : en effet, il a trouvé les nécroses focales autour des veines centrales ; les zones nécrotiques consistent en cellules du foie, homogènes, teintées de rose pâle, sans réaction inflammatoire ; mais cet auteur signale « autour de certains nécroses des lymphocytes. Des foyers nécrotiques contiennent de nombreuses colonies de bacilles ».

Bacaloglu a mis en évidence dans les zones nécrotiques « une tuméfaction avec intense dégénérescence graisseuse et perte de la propriété tinctoriale des noyaux. Hyperhémie des veinules intra-lobulaires avec parfois cellules hépatiques embolisées dans la lumière des vaisseaux ».

En général aucune zone réactionnelle, les *plasmazellen* même sont rares. Un frottis montrerait des globules rouges avec polynucléaires très rares. Delvoye décrit des amas inflammatoires dans les espaces portés, d'où congestion, hémorragies interstitielles diminuant les travées hépatiques.

LA VÉSICULE BILIAIRE. — L'atteinte de la vésicule biliaire est signalée par de nombreux auteurs: la cholecystite, la cholelithiasse se manifestent fréquemment par une bile épaisse et noire des calculs multiples parfois volumineux, un épaissement de la muqueuse. Un malade signalé par Patois et Houcke avait eu une cholecystectomie. Ces faits seraient peut être à rapprocher de la fréquence de l'agranulocytose et de la cholecystite chez la femme.

Au point de vue bactériologique le pyocyanique a été trouvé dans le sang du foie, la colibacille dans la bile vésiculaire et dans le foie, des bacilles divers dans les foyers nécrotiques.

En résumé la structure du foie semble en général mieux respectée que celle de la rate; il est très rare de voir décrire une dégénérescence aigüe du foie avec de grosses lésions histologiques comme dans notre observation personnelle.

Le plus souvent on rencontre un certain degré d'hyperhémie et de congestion.

La dégénérescence graisseuse et surtout les foyers nécrotiques constituent les lésions les plus caractéristiques, ainsi que l'absence de réaction inflammatoire. Enfin la cholecystite constitue une assez fréquente coïncidence.

PANCRÉAS. — Les comptes rendus anatomiques concernant cet organe sont rares. Schultz l'a trouvé normal ; un kyste de la queue a été signalé. Empey le décrit comme seulement congestionné. Bacaglogu y a trouvé des lésions de sclérose inter et intra-lobulaire péricanaliculaire atteignant les îlots de Langerhans.

POUMONS

Les lésions pulmonaires sont de beaucoup les plus fréquentes de toutes celles de l'appareil respiratoire.

En général le parenchyme est congestionné œdémateux, mais la broncho-pneumonie est signalée par de nombreux auteurs. La proportion de 15 % donnée par Delvoye nous semble assez faible. Le plus souvent il s'agit de foyers aux deux bases parfois aussi de broncho-pneumonie hémorragique.

Benatt et Pfeuffer signalent un cas d'œdème aigu du poulmon à la suite d'une évolution broncho-pneumonique. Plusieurs observations notent des zones d'infarctus hémorragiques plus ou moins étendues. Schultz et Jacobowitz en décrivent une absorbant tout le lobe inférieur du poulmon droit.

Dans d'autres cas ce sont de petits foyers emboliques avec zone inflammatoire réactionnelle sans polynucléaires (Türk). Parfois ce sont de véritables petits abcès emboliques jaunâtres (Hueber). Les hémorragies subpleurales sont rares (Benatt et Pfeuffer). De même les nécroses pulmonaires (Bock et Wiede) ou la gangrène pulmonaire (Hirsch).

Histologiquement: Empey et Proescher ont trouvé la majorité des alvéoles remplies d'exsudat, les cellules épithéliales exfoliées. Encloses dans l'exsudat, des colonies de micro-organismes, contenant des myriades de cocci et de bacilles. Autour, pas de polynucléaires seulement quelques lymphocytes et histiocytes.

Dans le cas de Bacaloglu, mêmes lésions; histiocytes renfermant un pigment brun ferrique. Tout autour, hy-

perhémie avec réactions inflammatoires à cellules embryonnaires et plasmatiques.

LA PLÈVRE. — Son atteinte n'est pas rare bien que moins fréquente que celle du poumon. Il s'agit soit d'un simple épanchement séro-fibrineux, soit d'un épanchement hémorragique. Parfois la plèvre paraît seulement dépolie, opaque ou adhérente.

En résumé les voies aériennes supérieures ne présentent que des lésions secondaires par extension, d'allure ulcéro-nécrotique : exceptionnellement œdème pharyngo-laryngé.

Le poumon souvent touché présente des lésions parfois graves mais d'allure banale toujours : phénomènes infectieux qui ne deviennent particuliers qu'à l'examen microscopique où la réaction inflammatoire bactérienne ne provoque pas l'apparition des polynucléaires.

APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

Son atteinte n'est pas très fréquente. Une des lésions les plus souvent citée est l'endocardite : soit mitrale, soit plus rarement aortique (Feer).

C'est une endocardite verruqueuse ou granuleuse, généralement greffe récente sur d'anciennes lésions, mais parfois due seulement à la septicémie. La péricardite a été signalée, fibrineuse ou encore hémorragique. Hémorragies punctiformes du péricarde (Pfaff Stocke). Hémorragies subepicardiales en taches (Ischistovitch — Kastlin). C'est qu'en effet les suffusions sanguines constituent une lésion souvent observée soit sous péricardique, soit sous endocardique (Schultz Jacobowitz).

On a signalé l'adhérence des deux feuillets péricardiques (Aubertin). La myocardite est parfois constatée ; le cœur a ses ventricules dilatés, surtout ventricule droit (Schultz, Bacaloglu). Il est mou et augmenté de volume globalement. Un examen histologique du cœur a été fait par Empey qui a trouvé une infiltration lymphocytaire modérée et la fragmentation des fibres musculaires du myocarde. Du côté de l'aorte les plaques athéromateuses constatées ne présentent aucun intérêt.

Enfin dans le sang du cœur on a pu déceler divers germes : staphylocoque doré (Türk) ; pyocyanique (Friedman) ; *B. coli* (Schultz, Jacobowitz) ; *B. anaérobies* nombreux (Warr).

REINS. — Assez rarement l'objet de recherches, les reins ont été récemment plus détaillés dans deux comptes rendus. Décrits en général comme normaux,

ils sont parfois augmentés de volume avec corticale élargie (Hueber).

Les hémorragies du bassinets sont signalées deux fois (Schultz, Pfab). Empey au contraire décrit des lésions caractéristiques: capillaires des glomérules distendus par les cellules endothéliales. Epithélium desquamé. Ça et là, amas lymphocytaires. A certains endroits l'épithélium constitue des foyers complètement nécrotiques transformés en matière granuleuse.

Bacaloglu décrit les mêmes dégénérescences des cellules, diffuses et accentuées: noyaux pâles vésiculeux, protoplasme vacuolaire. Les glomérules ont leurs capillaires épaissis hyalinisés; l'un des reins présente des lésions de néphrite caractérisées.

Réaction inflammatoire à mononucléaires.

LESIONS CUTANEO-MUQUEUSES

Nous avons déjà vu les lésions muqueuses de l'appareil respiratoire et de l'appareil digestif. Nous passerons donc très vite sur les lésions muqueuses vaginales, vulvaires et anales. Elles présentent exactement les mêmes caractères macroscopiques et histologiques. Delvoye en donne la statistique suivante :

Vulve : 7 cas.

Vagin : 5 cas.

Anus : 10 cas.

Par extension il peut se produire une vaginite nécrotique et même une atteinte du col utérin. Bacaloglu a décrit une lésion vulvaire à type érosif avec infiltration strepto-coccique diffuse intra-dermique. La suppuration d'un foyer ano-rectal a pu, comme nous l'avons vu, s'accompagner d'une reprise du taux des polynucléaires et donner lieu à un pronostic moins sombre.

Un examen microscopique d'Empey décrit autour d'une ulcération nécrosante ano-rectale une infiltration lympho-histiocytaire.

Il s'agissait d'une grave conjonctivite nécrosante mais le fond d'œil était intact. L'atteinte de la conjonctive est mentionnée une fois par Schultz.

Les lésions cutanées font davantage partie de la clinique que de l'anatomie pathologique. Cependant leur étroite parenté avec les autres nécroses, le fait qu'on a pu les observer à tous les degrés depuis l'érythème jusqu'à l'ulcération nécrotique en passant par la phlyctène les rendent des plus intéressantes.

Tantôt ce sont de simples taches rouge foncé (Türck),

d'autres fois un véritable exanthème scarlatiniforme sur le thorax et le cou (Bock et Wiede). Souvent ces taches revêtent l'aspect pétéchial (Kastlin) ou érysipé-
taloïde, lymphangitique. Ou bien ce sont des petites suffusions sanguines sous cutanées (Tempka).

Schultz et Jacobowitz signalent un exanthème papuleux. Le stade papulo-ulcéreux papulo-vésiculeux a été décrit par plusieurs auteurs. Benhamou a observé ces divers stades évolutifs sur un de ses malades : les lésions ont presque toutes abouti à l'ulcération nécrotique. Une malade de Friedman a présenté d'emblée un ulcère de la cuisse et un panaris de l'index gauche sans zone de réaction périphérique au microscope. Warr a publié un cas de gangrène gazeuse très nette avec bacilles anaérobies obtenus à partir du foyer.

Les lésions nécrotiques de la face ont été bien étudiées par Reye : elles siègent dans la région sous-maxillaire au pourtour du nez sur la lèvre supérieure. Elles s'accompagnent d'adénopathie double. Simultanément évoluent des lésions nécrotiques graves du pharynx ; aucune réaction leucocytaire microscopique. Sur les frottis staphylocoque et streptocoque hémolytiques.

SYSTEME ENDOCRINIEN

Nos connaissances sont à leur début: en effet jusqu'aux plus récentes observations on ne s'était guère préoccupé de l'atteinte glandulaire possible. Nos connaissances sur le rôle des fonctions endocriniennes ont tendance, non sans raison, à aiguiller les recherches dans ce sens.

Surrénales: Vues une fois par Schultz qui les décrivit intactes, elles présentaient par contre, dans le cas d'Empey, des lésions intéressantes: d'un bout à l'autre du cortex de nombreuses petites zones nécrotiques dont certaines contenaient des colonies de bacille. Le contenu lipoïde était fortement réduit. Bacaloglu a trouvé dans ces glandes, outre des lésions de sclérose, également par places la présence de streptocoques.

Enfin rappelons le foyer de nécrose décrit dans notre observation personnelle.

THYMUS. — Examiné deux fois seulement a toujours été trouvé normal.

CORPS THYROÏDE. — N'a été examiné que dans deux observations récentes et dans la nôtre. Par Empey qui l'a trouvé normal avec substance colloïde non raréfiée.

Au contraire Bacaloglu a trouvé des altérations importantes avec formations acineuses rares, très variables de dimensions et d'aspect: raréfaction de l'épithélium et de la substance colloïde qui était très pâle, claire en très petites cavités. Tissu conjonctif interstitiel très abondant; infiltration cellulaire importante nodulaire composée de nombreuses cellules lymphocytaires. Dans

notre observation il existe un volumineux *infarctus* hémorragique.

APPAREIL GÉNITAL. — Malgré l'intérêt des fonctions endocrinienne de l'ovaire et la fréquence de l'agranulocytose chez la femme, il n'y a pour ainsi dire pas eu d'examens histopathologiques de l'ovaire. Seul Bacaloglu signale des lésions scléreuses de l'ovaire et des tumeurs utérines perdant leur intérêt du fait que leur malade était très âgée.

En résumé l'étude des glandes endocrines n'a pas montré jusqu'ici de lésions susceptibles d'une interprétation intéressante. Mais les observations sont encore trop rares pour que l'on puisse tirer une conclusion. Toutefois, les quelques faits recueillis montrent bien que les glandes endocrines sont lésées comme les autres organes et appareils.

SYSTÈME NERVEUX. — Il n'a fait l'objet que de très rares examens : une seule observation de Jadeck signale une hémorragie méningée avec liquide sanglant et cytologiquement réaction méningée. Bacaloglu a fait un examen du cerveau : la pie-mère était très fortement hyperhémice, quelques plaques d'athérome étaient visibles sur le tronc basilaire.

Aucune lésion sur des coupes successives du système nerveux central qu'un léger œdème et une quantité de liquide ventriculaire un peu forte.

HYPOPHYSE. — Les cellules éosinophiles abondantes gardent ainsi que les noyaux leurs propriétés tinctoriales. Des bandes de sclérose importantes dissocient les éléments épithéliaux.

COUP D'ŒIL D'ENSEMBLE SUR L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'AGRANULOCYTOSE

Nous venons de voir une foule de lésions disparates donnant à la question une apparence extrêmement touffue. Mais parmi ces lésions combien sont du domaine de l'agranulocytose ?

Aussi, allons-nous tenter une rapide synthèse des lésions qui nous paraissent les plus spécifiques. Nous n'envisagerons pas seulement l'agranulocytose pure, mais tous les syndrômes agranulocytaires associés. Ils constituent en effet de loin les observations les plus fréquentes et les plus fécondes. Ce tableau vise moins à être complet que schématique.

I. ALTÉRATION DES CENTRES MÉDULLAIRES

Troubles de a) leucopoïèse ; b) érythropoïèse ; c) thrombocytopoïèse.

a) LEUCOCYTES GRANULEUX :

A leur origine : la granulocytopénie remonte plus ou moins loin vers la cellule souche : amyélocytose, amyéloblaste.

Dans sang circulant : disparition des leucocytes granuleux.

Organes hématopoïétiques : Foie, Rate, Ganglions : lésions en général peu marquées. Tissu réticulo endothélial : prolifération.

Aspect des foyers inflammatoires : pas de réaction polynucléaire, parfois mononucléaire ou plasmocytaire.

b) ELÉMENTS ROUGES :

A leur origine: dans la moëlle: anémie plastique, ou aplastique.

Dans le sang circulant: dans les organes hématopoïétiques: anémie.

c) ELÉMENTS THROMBOCYTAIRES :

A leur origine: dans la moëlle: absence de mégacaryocytes.

Dans le sang circulant: absence de plaquettes.

On peut y rattacher les hémorragies: fréquentes variables dans leur intensité et leur localisation.

II. ALTERATIONS DES TISSUS

Les nécroses, décrites de façon quasi constantes; elles atteignent :

la peau,
les muqueuses,
les viscères,
les glandes,
la moëlle osseuse.

III. LÉSIONS INFECTIEUSES

Très fréquemment associées aux nécroses (infiltration microbienne, amas bacillaires). Rarement localisation d'un germe dans les organes :

Hépatite,
Splénite.
Néphrite,
Peri. endocardite,
Broncho-pneumonie,

Pleurésie,

Adénoïdites.

Localisation d'un germe dans le sang :

Septicémie,

Hémoculture positive.

Dans ce tableau qui ne résume que les traits généraux, rentrent encore bien des lésions, surtout les lésions infectieuses qui n'ont souvent rien que de très banal.

Aussi pouvons-nous en conclure que l'anatomie pathologique n'apporte aucune lésion spécifique susceptible d'éclairer l'étiologie de l'agranulocytose. Des recherches plus minutieuses et plus étendues concernant en particulier les glandes endocrines et le système nerveux seront peut-être capables de jeter sur la question un jour nouveau, jointes à des études biologiques et physiopathologiques parallèles.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

A. AUTOPSIES COMPLÈTES

(macroscopiques et microscopiques)

Des observations que nous avons pu recueillir, nous ne reproduisons que l'examen anatomo-pathologique. Nous relatons d'abord les cas où l'étude anatomique a été complétée par des examens histologiques.

Dans une deuxième série figurent les autopsies seulement macroscopiques. Nous n'avons pas reproduit la partie clinique des observations. La symptomatologie, aujourd'hui bien connue, eut été une redite; d'autre part, cette dernière ne rentre pas dans le cadre de notre travail.

Nous avons d'ailleurs noté aussi minutieusement que possible les références bibliographiques, de telle sorte qu'il sera facile au lecteur de retrouver l'observation au complet. Nous avons puisé largement à ce propos dans l'excellente thèse de Delvoye que le docteur Ben-Hamou, d'Alger, a bien voulu nous communiquer. Nous le remercions de l'aide que cette documentation nous a apportée.

OBSERVATION INÉDITE DUE A L'OBLIGEANCE DU D^r GUY ALBOT

Observation inédite due à l'obligeance du D^r Guy Albot ;

Clinique : M. J..., agé de 43 ans entre à la Charité en Octobre 1927 pour angine grave s'accompagnant d'hémorragies et d'une profonde atteinte de l'état général.

Antécédents : Le malade est un syphilitique en traitement, il a déjà eu plusieurs séries de Novar administrées dans les conditions habituelles et qui ne s'étaient accompagnées d'aucun accident. La dernière de ces séries remonte à deux mois environ. En dehors de cette maladie le sujet n'a jamais présenté d'autres accidents pathologiques.

Histoire de la maladie : Les accidents ont débuté peu de jours avant l'entrée du malade à l'Hôpital par une atteinte de l'état général, avec fièvre ; par des symptômes locaux au niveau de la gorge avec phénomènes hémorragiques.

L'examen du malade montre avant tout la gravité de l'état général : le teint est pâle, la fièvre se maintient à 40° pendant toute la durée de la maladie, le pouls est rapide.

Localement existe une angine nécrotique intense, envahissant tout le pharynx qui présente un aspect ulcéreux sanieux hémorragique. La muqueuse buccale est le siège d'hémorragies intenses et continues se manifestant surtout sous forme de gingivorragies abondantes.

Le reste des muqueuses comme les téguments présente une pâleur cireuse, quelques taches purpuriques sont disséminées sur le reste du corps. Cliniquement le foie paraît volumineux la rate n'est pas perceptible. Le signe du lacet est positif. Le temps de saignement se prolonge au-delà de trois heures. La recherche du temps de coagulation montre que celle-ci se produit vers la 6^e heure avec coagulation plasmatique et irrétractilité du caillot.

Un examen du sang révèle outre une anémie modérée aux

environs de 3 millions de globules rouges, un syndrome agranulocytaire net.

Il n'a pu être fait de pourcentage de polynucléaires mais sur 7 à 8 lames de sang on n'a pu retrouver que 2 à 3 poly nucléaires.

Les hémorragies cutanées et muqueuses deviennent de plus en plus abondantes, le coma survient et le malade meurt le 10^e jour après son entrée à l'Hôpital.

Autopsie : le foie seul présente des altérations macroscopiques bien nettes. La dégénérescence graisseuse y paraît intense, Nouveaux prélèvement.

Microscopiquement :

Foie : il présente sur toutes les coupes un aspect de *cirrhose* annulaire très caractérisée type Laënnec. Les anneaux de sclérose sont parois très accentués, alternant avec des zones d'hypertrophie compensatrice. Au centre de certains lobules les travées hépatiques sont dissociées, mais cela est loin de constituer un fait aussi constant et étendu que dans notre autre observation.

Rate : elle est très congestive ; les travées sont scléreuses épaissies. Une hémosidérose accentuée s'y décèle. Outre la sclérose des travées conjonctives et pulpaire, une prolifération abondante du tissu réticulo endothélial.

Rein : il est peu touché. L'épithélium n'est pas desquamé ou rarement. On note seulement de la congestion glomérulaire.

Ganglions : il s'agit de ganglions médiastinaux bourrés d'antracose avec éléments lymphoïdes banaux. En un point se trouve une petite plage nécrotique avec cellules géantes qui se présente comme une lésion de tuberculose latente probable. Elle n'est entourée que d'une réaction cellulaire périphérique très fruste.

Cette observation est malheureusement trop succincte pour qu'on puisse en tirer des considérations.

Cliniquement elle rappelle la précédente par l'abondance des hémorragies locales, par l'existence d'un syndrome hémorragique au complet, par la gravité de l'atteinte de l'état général avec allure infectieuse aiguë du syndrome.

L'hémathologie a montré une granulocytopénie intense. L'anémie est bien moins prononcée, mais la recherche des plaquettes n'étant pas mentionnée, il s'agit peut-être moins d'une hémorragie par thrombopénie que par insuffisance hépatique.

L'histologie décelé des lésions hépatiques très prononcées : les unes à type de sclérose annulaire semblent ressortir de la syphilis, les autres à type d'hépatite aiguë bien qu'assez frustes pourraient être rattachées au syndrome infectieux aigu.

La part qui revient à la syphilis et au traitement par le novar dans l'étiologie soulève toujours le même problème : mais les syphilitiques traités au novar sont trop nombreux pour qu'il s'agisse là de causes déterminantes de l'agranulocytose. Il faut incriminer un terrain individuel et nous reviendrons sur ce sujet.

1) TURCK. — 17 décembre 1926.

Femme de 45 ans
Hémoculture stérile

Autopsie

Macroscopiquement :

Cœur. — Endocardite mitrale récente greffée sur d'anciennes lésions.

Dans le sang du cœur : Staphylocoque doré.

Poumon. — Lobe inférieur droit foyer embolique avec infiltration inflammatoire.

Rate. — Augmentée de volume.

Ganglions. — Gros.

Thymus. — Petit et gras.

Moëlle osseuse grasse.

Moëlle sternale rouge.

Microscopiquement :

Pas de lymphomatose des organes hématopoïétiques.

Ganglions et rate normaux.

Moëlle rouge normale.

Moëlle grasseuse pauvre en cellules, très pauvre en leucocyte.

Erythro poïèse normale.

Seulement Lymphos et plasmazellenin sans hyperplasie ; à peine un polynucléaire.

Très rares éosinophiles.

5) MISS LOVETTE IN AUBERTIN.

Femme de 47 ans

Autopsie. — Processus ulcéro gangréneux de la base de la langue des amygdales et des tissus périamygdaliens de l'orifice du larynx, des gencives, du col utérin de la muqueuse vaginale, de la vulve de l'anus.

Vésicule biliaire contenant 3 calculs.

Moëlle fémorale jaune à la diaphyse, rouge à l'épiphyse.

Moëlles costales et sternales rouges.

Microscopiquement :

Nombreux amas microbiens dans les foyers de nécrose pharyngiens.

Pas d'amas cellulaires réactionnels, pas de polynucléaires. Foie congestionné. Dégénérescence parenchymateuse légère.

Moëlle fémorale. — Erythropoïèse normale.

Mégacaryocytes normaux.

Absence de granulocytes.

6) LICHT ET HARTMANN IN AUBERTIN.

Femme de 40 ans

Autopsie. — Amygdalite laryngite pharyngite nécrotiques.

Microscopiquement. — *Moëlle fémorale* grasse.

Erythropoïégs normale.

Pas de granulocyte.

Rate. — Gorgée de sang. Structure folliculaire effacée. Pas de granulocyte.

Dans les lésions nécrotiques infiltration de mononucléaire sans polynucléaires.

17) KASTLIN.

Homme de 38 ans

Autopsie. — Pas d'éléments hémorragiques sur la peau.

Péricardite fibrineuse.

Végétations granuleuses sur le bord libre de la valvule mitrale. Hémorragies pétéchiales sur la muqueuse de l'estomac.

Rate. — *Hyperplasie des cellules réticulo endothéliales.*

Moëlle. — Peu de cellules lymphoïdes : Monocytes ; il n'y a ni myéloblastes, ni myélocytes, ni polynucléaires.

19) AUBERTIN.

Homme de 59 ans.

Autopsie. — Foie un peu grassex.

Rate petite.

Pas de lésions intestinales.

Moëlle costale. — Très grasse avec zones alternativement rouges et jaunes.

Dans la moëlle costale, histologiquement le pourcentage des éléments cellulaires est :

Grands monos	18 %
Moyens monos	59 %
Cellules à protoplasme basophile et à noyaux contenant quelques nucléoles (leucoblastes)	20 %
Mégacaryocytes	1 %
Matzellen	0
Polynucléaires	0
Myélocytes	0
Nombreuses hématies nucléées. Normoblastes.	
Réactions des oxydases négative partout.	

21) HUEBER.

Femme de 43 ans

Autopsie. — Sur les agmydales nombreux petits cratères d'où sort un liquide visqueux sanieux : à la coupe ils s'étendent dans toute la profondeur des agmydales.

Poumons. — Gros et lourds.

Plèvres dépolies et opaques aux bases.

Dans les lobes pulmonaires des sortes de petits bouchons jaunâtres entourés d'une zone rouge foncé : ce sont de petits abcès emboliques. Infiltration hémorragique des deux bases.

Intestins. — Petits abcès folliculaires multiples dans le Duodénum. A 22 ans, au-dessus de la valvule iléo caecale on voit une ulcération en foyer des dimensions d'une pièce de un sou entouré d'un bourrelet. La muqueuse est parsemée de pertes de substances à l'emporte-pièce. Rouge étédématié de l'ensemble. Dans le cœcum une éminence rouge correspondant au moignon appendiculaire enfoui (opérée de l'appendicite depuis 3 mois). Sur le moignon petit foyer purulent et de même sur la muqueuse à l'entour. Egalement de petits points purulents sur la cicatrice. Rectum parsemé de petites ulcérations en cratère de 1 à 2 mm. de diamètre.

Foie. — Gros, mou.

Reins. — Augmentés de volume et la substance corticale paraît élargie.

Moëlle épiphysaire. — Rouge foncé parsemée de quelques points plus clairs.

Microscopiquement :

Moëlle osseuse. — Moins riche en cellules que normalement. Il n'y a que des cellules à type lymphoïde. Cependant on remarque quelques rares cellules jaunes de la série myéloïde. Certaines qui ont une allure de myélocyte présentent des vacuoles (lésions dégénératives probables).

Les mégacaryocytes sont en nombre normal. Autour des lésions nécrotiques aucune réaction inflammatoire, aucun leucocyte.

23) SCHULTZ.

Femme de 52 ans

Hémoculture : colonies de staphylo

Autopsie. — Coloration subictérique de la peau et des muqueuses.

Poumons. — Rétractiles à l'ouverture. Plèvre intacte. Ganglions lymphatiques augmentés de volume dans le médiastin. Lésions de broncho-pneumonie aux deux bases et au tiers moyen droit. Catarrhe bronchique. Péricarde normal.

Cœur. — De la grosseur du poing. Muscle cardiaque lisse. Endocarde normal.

Ventricules un peu dilatés.

Quelques taches athéromateuses sur l'aorte.

Œsophage. — Muqueuse gris blanc avec un enduit jaunâtre facilement détachable et la suite se prolongeant par bandes jusqu'au Cardia.

Estomac. — Muqueuse normale.

Le jéjunum et l'iléon sont un peu congestionnés.

Foie. — Volume moyen, mou, la capsule est délicate ;

surface lisse avec petits foyers nécrotiques visibles par transparence à travers la capsule ; de la grosseur d'une lentille, jaunâtre, parsemés de petits noyaux suppurés.

Vésicule. — Bile noire abondante. Voies biliaires libres.

Rate. — Aspect normal.

Pancréas. — Petit et ferme, structure intacte.

Capsules surréniales et reins. — Normaux.

Dans la rate et la vésicule. — Colibaccille poussant en culture.

Microscopiquement :

Œsophage. — Epithélium pavimenteux conservé par places. Par ailleurs de larges plaques nécrotiques sur lesquelles se trouve une couche de mycélium poussant des prolongements jusque dans la sous muqueuse. A peine une légère réaction cellulaire avec cellules plasmatiques.

Rate. — Parsemée d'innombrables nécroses qui atteignent jusqu'au double du volume d'un corpuscule de Malpighi.

Thromboses veineuses faites de tissu nécrotique.

Ces nécroses s'étendent jusqu'aux tissus veineux d'assez gros calibre. En somme, il manque autour de ces nécroses une zone réactionnelle. On les prendrait presque pour des corps étrangers. Autour de ces nécroses il y a par groupes solés des cellules plasmatiques.

Dans les vaisseaux de la rate on ne voit que des mononucléaires avec de très rares polynucléaires disséminés.

Dans le foie mêmes nécroses que dans la rate. On a l'impression qu'elles ont un rapport avec le système vasculaire.

Pas de réactions cellulaires, les plasmazellen même sont rares: ni microbes, ni spirochètes.

Dans les amygdales le revêtement épithélial est bien conservé et malgré certaines modifications régressives pas d'altération inflammatoire. A un seul endroit dans la profondeur une nécrose rappelant celle du foie.

Reins. — Normaux.

Moëlle osseuse. — Très pauvre en cellules : on ne trouve que quelques éléments lymphoïdes, peut-être leucoblastes. Ni myélocytes, ni polynucléaires. Quelques mégacaryocytes isolés.

Erythroblastes et érythrocytes.

24) STAEMMLER.

Femme de 52 ans

Mort en 48 heures

Autopsie. — Inflammation nécrotique de toute l'arrière-gorge des amygdales du plancher de la bouche et du palais.

Les plaques nécrotiques ont un aspect vert grisâtre.

Gedème des tissus rétropharyngées et au voisinage du corps thyroïde la muqueuse du larynx et de la trachée sont rouges.

Rate. — Un peu grosse.

Moëlle fémorale. — Rouge.

Frottis : Absence de granulocytes et lymphocytes en nombre normal.

Lames de sang. — Quantités de streptocoques.

Moëlle. — Pas de granulocyte de R. des oxydases négative.

Dans les liquides d'œdèmes, pas de polynucléaire.

Dans la gorge streptocoques en quantités.

25) GUTHLEIN.

Enfant de 5 ans

Autopsie. — Ulcérations de la zone buccale.

Rate. — Un peu grosse, structure bouleversée.

Moëlle. — Teinte rouge gris. Très riche en cellules de la série myéloïde en érythroblastes.

26) LEUCHTENBERGER.

Homme de 21 ans

Autopsie. — Angine ulcéro-nécrotique. Pharyngite. La-

ryngite. Œsophagite pseudo-membraneuse. Nécroses profondes au niveau des lésions pharyngées.

Léger épanchement séro-fibrineux, à gauche *la moëlle osseuse* est pauvre en cellules. Ce sont surtout des cellules lymphoïdes et quelques rares cellules sur lesquelles la réaction des oxydases est positive.

28) BOCK ET WIEDE.

Homme de 54 ans

Autopsie. — Ulcération nécrotique dans la bouche et le rectum.

Rate. — Hyperplasie du système réticulo-endothélial.

Foie. — Cellules de Kupfer agrandies. Réaction des oxydases négative

29) BOCK ET WIEDE.

Femme de 31 ans

Autopsie. — Nécrose des amygdales. Anémie. Dans la moëlle, hyperplasie des cellules réticulaires. Peu de GR. La myélopoïèse est très diminuée mais nulle part n'est étouffée par des processus lymphoïdes.

37) BUECK.

Femme de 45 ans

Evolution d'un mois avec anémie progressive terminale à 1.085.000 et thrombopénie à 18.000. Ponction du sternum montre de nombreux myélocytes malgré une leucopénie à 3.500 et une hypo-granulocytose à 4 %.

Le facteur toxi infectieux empêchait-il les myélocytes d'être actifs ?

Autopsie. — La moëlle osseuse du fémur montrait des cellules nombreuses et normales. Activité modérée des cellules blanches et rouges. Hyperplasie myéloïde. Mégacaryocytes.

38) PFAB ET AUBERTIN.

Homme de 31 ans

Pas d'anémie et absence de plaquettes.

Autopsie. — Lésions ulcéro-nécrotiques des amygdales de la luette, de la langue, du pharynx.

Hémorragies punctiformes du péricarde.

De même dans l'estomac et dans les bassinets.

Erythropoïèse et leucopoïèse médullaire très diminuées.

42) KASTLIN.

Femme de 24 ans

Ayant subi un traitement anti-syphilitique et présenté un syndrome hémorragique avec purpura.

Autopsie. — Péchénies disséminées sur la peau, taches hémorragiques sur le péricarde et sur le péritoine. Moëlle osseuse jaune rougeâtre dans le tiers inférieur du fémur droit: la moëlle des vertèbres lombaires grasseuse.

Histologiquement. — Rate, follicules malpighiens petits mais bien dessinés dans la pulpe : prédominance des cellules réticulo endothéliales sur les lymphocytes. Dans les ganglions lymphatiques du cou, hyperplasie du tissu réticulo-endothélial. Dans la moëlle nombreuses cellules larges avec noyau grand et pâle, parsemé de grosses granulations.

Cytoplasme clair et Vacuolaire.

Il n'y a pas de polynucléaires : les cellules rouges et les mégacaryocytes sont normaux.

44) GAEFFE ET AUBERTIN.

Forme associée à une lymphadème

Autopsie. — Lésions granulomateuses avec fibrose au niveau des ganglions, de la rate, d'une surrénale.

Pas de polynucléaires neutrophiles ni éosinophiles mais des cellules de Sternberg typiques.

La moëlle osseuse était à granulocytaire. La réaction des

oxydases était négative dans tous les organes et sur les lames de sang.

45) CLERC, DESCHAMPS, STIEFFEL IN AUBERTIN.

Homme de 26 ans

Leucopémie

Autopsie. — En aucun point de lymphones proprement dit ni de productions lymphadéniques.

La moëlle costale n'était pas rouge mais grasse et son aspect cytologique rappelait celui du sang circulant.

46) STOCKE.

Jeune fille de 21 ans

Taches pétéchiiales. Hyperleucocytose 34.000

Autopsie. — Rate volumineuse gris rouge à la coupe.

Structure totalement bouleversée. Dégénérescence graisseuse du foie. Ganglions mésentériques et inguinaux gras, la moëlle du fémur droit a un aspect lymphoïde. Hémorragies puntiformes sur le péricarde et la muqueuse intestinale.

Microscopiquement. — Aucun granulocyte.

R. des oxydases négative.

Après la mort : dans la rate : du Streptocoque ; dans vésicule: Strepto-colibacille ; moëlle osseuse : Strepto-staphylo doré.

58) DELVOYE, DESPUJOLS ET MARTY.

Homme de 28 ans

Hémoculture — Colibacille

Autopsie. — L'exploration de la cavité abdominale montre une large poche tapissée de caillaux infectés à odeur fétide s'étendant en dehors du œcum et du colon ascendant; en haut jusqu'au foie, latéralement jusqu'aux muscles iliaques dissociés. L'os iliaque étant même à nu sur une petite surface. On trouve une vaste perforation du œcum de 2 cms

de diamètre. L'appendice sclérosé mais non perforé, la grande cavité péritonéale est intacte et parfaitement protégée de la poche infectée par une barrière d'adhérences. L'examen attentif du gros intestin montre toutefois des ulcérations persistantes à la partie moyenne du côlon transverse. Le grêle et l'estomac sont intacts.

Autres organes. — Foie congestionné. Les voies biliaires sont perméables ; pas de calculs.

Rate légèrement scléreuse mais pas hypertrophiée.

Poumons et cœur normaux.

Microscopiquement :

Organes hématopoïétiques :

Moëlle : 1/3 inférieur du fémur. Elle est jaune.

Frottis : cellules adipeuses avec quelques éléments sanguins et présence de polynucléaires.

Moëlle costale rouge. Nombreux éléments et en particulier présence de myélocytes.

D'assez nombreux plasmocytes et d'hématies granuleuses.

Les mégacaryocytes sont rares : peut-être peut-on rapprocher ce fait de la diminution des plaquettes dans les derniers stades de la maladie.

Rate. — Frottis : nombreux éléments sanguins, principalement lymphocytes et grands macrophages, quelques polynucléaires.

Coupes. — Léger degré de sclérose et de congestion mais l'architecture générale n'est pas modifiée.

Foie. — Frottis : globules rouges avec quelques polynucléaires.

Coupes. — On distingue un léger degré de sclérose avec aucune inflammation dans les espaces postes d'où congestion avec hémorragies interstitielles diminuant les travées hépatiques. Enfin dégénérescence granulo-graisseuse des cellules nobles.

En somme *foie infectieux*.

Reins. — Lésions discrètes des néphrite suraiguë avec congestion.

Ganglions mésentériques. — Congestionnés mais non modifiés. Présence de polynucléaires dans les vaisseaux. Les ensemencements bactériologiques à partir du foie, rate et moëlle donnèrent des cultures pures de colibacilles.

Appendice. — Muqueuse légèrement hypertrophiée, nombreux culs de sacs glandulaires. La paroi est légèrement sclérosée et épaissie dans l'ensemble.

Lésions minimales avec quelques éléments sanguins difficilement reconnaissables.

Cæcum. — Les coupes montrent au voisinage de la perforation de très grosses lésions. Il ne reste de la paroi que quelques fibres musculaires et conjonctives avec quelques éléments sanguins difficilement reconnaissables.

Les coupes du côlon bien au-dessus de la perforation montrent une paroi sclérosée et une muqueuse partiellement abrasée. Nombreux éléments sanguins. Disparition des glandes.

En résumé : *colite hémorragique.*

49) TEMPKA TADENSZ.

Autopsie. — Moëlle osseuse presque complètement dépourvue de cellules à granulations, mais hyperplasie lymphocytaire et infiltration lymphocytaire dans la rate, le poumon, le foie.

Abondants dépôts d'hémosidérose dans le foie et la rate qu'expliquent la destruction et l'hémolyse des globules rouges. Petites suffusions sanguines sous-cutanées.

50) Zibrosky, J.

Au sujet de la granulocytose : Hémoculture à *Streptococcus glucosus*, retrouvée dans l'exsudat pharyngé.

Autopsie. — Disparition quasi-totale des granulocytes dans la moëlle osseuse.

Rate. — Non augmentée sensiblement de volume.

51) ISCHISTOVISCH, A.N.

L'agranulocytose

Une autopsie. — Nécrose des tonsilles, de la luette, du voile du palais, de l'épiglotte, de la muqueuse, du pharynx, de la partie initiale de l'œsophage.

Hémorragie subépicardiale : endocardite, verruqueuse, de la valvule mitrale.

Dimensions normales de la rate.

Moëlle osseuse du thorax, rouge.

Moëlle fémorale, grasseuse.

Microscopiquement. — Les cellules du type lymphocytaire sont prépondérantes dans la moëlle osseuse. Sang rouge normal. Beaucoup de promyélocytes neutrophiles et éosinophiles. Pas de polynucléaires neutrophiles dans les foyers de nécrose.

54) ZIKOWSKI, J.

Contribution à la question de l'agranulocytose

2 cas avec autopsie

1) Homme de 26 ans

Autopsie. — Absence totale de granulocytes dans les foyers de nécrose pourtant bourrés de streptocoques. Infiltration de cellules arrondies type lymphocyte.

Moëlle osseuse grasseuse sans hématies nucléées contenant encore quelques rares myéloblastes, mais ni granulocytes adultes, ni myélocytes.

Quelques myélocytes dans la moëlle vertébrale; on voit cependant des cellules lymphoblastiques.

Rate. — Disparition notable des follicules, pas de cellules à noyaux polymorphes, pas d'hémossidérose.

2) Femme de 44 ans

L'autopsie révèle les ravages de la septicémie qui atteint le cœur provoquant une endocardite mitrale; les reins, la rate.

Moëlle osseuse. — Myélopoïèse active, mais peu d'éléments granuleux, peu de normoblastes et beaucoup de mégacaryocytes.

Rate. — Présentant surtout des foyers congestifs.

55) BICKEL.

Des relations entre l'anémie aplastique et l'agranulocytose

Femme de 19 ans

Autopsie. — Angine tonsillaire, anémie aplastique. Leucémie leucopénique de caractère lymphatique.

Foie et rate augmentés de volume : infiltration lymphatique dans la plupart des organes. Moëlle osseuse jaune avec rares îlots rouges. L'agranulocytose n'est là qu'un syndrome collatéral

56) WARR O.S.

Agranulocytose avec gangrène gazeuse terminale

Femme de 28 ans

Autopsie. — Lésions pharyngo-laryngées habituelles. La moëlle osseuse présente un état agranulocytaire.

Fait particulier, tuméfaction importante de la cuisse droite avec crépitations gazeuses nettes. Culture faite dans la gorge, dans le sang du cœur, dans les muscles de la cuisse : nombreux bacilles anaérobies.

59) BOUCHÉ.

Anémie fébrile avec leucopénie et agranulocytose

Jeune homme de 23 ans

Autopsie. — Aucun foyer infectieux.

Amygdales normales.

Pas de réactions inflammatoires nulle part.

Cœur. — Augmenté de volume. Mou.

Moëlle, foie et rate. — Images leucopéniques et agranulocytosiques avec hématopoïèses et leucopoïèses altérées.

60) GALAVIELLE.

Jeune homme de 26 ans

Syphilis traitée au novar. Anémie leucopémie, hémorragies

Autopsie. — Poumons et cœur roses pâles témoignant de l'anémie intense.

Foie gros et pâle avec taches de sclérose.

Rate congestionnée avec zones plus foncées.

Sidération des éléments formateurs insitu: pas d'hématies nucléés, ni de myélocytes.

EMPEY ET PROESCHER.

Observation Post-Mortem : le corps était celui d'un enfant mâle bien développé, bien nourri et pesait 22 kgs. *Le tégument était jaune citron.* La conjonctive, la scléreuse et les bulbes légèrement jaunes. La bouche et les narines étaient couvertes d'une matière rouge-brun foncé. Le scrotum était manifestement œdémateux. Le tissu adipeux sous-cutané *sur la poitrine et l'abdomen était épais d'environ 1 cm. 5,* et d'une couleur citron foncé.

Le tissu musculaire était humide et d'un brun rouge lorsque la cavité abdominale fut ouverte, *le bassin fut trouvé plein d'environ 350 cm³ d'un liquide fluide et teinté d'hémoglobine.* Les organes abdominaux étaient en position normale. Le péritoine viscéral et pariétal était lisse, humide et luisant. Les intestins étaient très distendus et d'une couleur jaune pâle. *Le foie était d'environ 3 cm. 77 au-dessous du bord des côtes.* L'omentum contenait une faible quantité de gras teinté de jaune. *La rate était peu grossie et ferme. Les groupes lymphatiques mésentériques, rétropéritoneaux gastriques et hépatiques n'étaient pas grossis ; les uns étaient d'un gris rosâtre et les autres rouge brun.* Le diaphragme était à la bordure inférieure de la quatrième côte de chaque côté ; quand on ouvrit la cage thoracique on vit que la cavité pleu-

rale gauche contenait environ 50 cm³, et la droite environ 20 cc. d'un liquide teinté d'hémoglobine.

Le thymus pesait 5 gr. 72. Le parenchyme était d'un rouge gris pâle; en le coupant, humide. Macroscopiquement, il était sans changement. La thyroïde pesait 3 gr. 5. Le parenchyme était rouge brun avec une quantité normale de colloïde.

Le poumon droit pesait 147 grammes et le gauche 149 grammes. Les lobes supérieurs étaient œdémateux et d'un rouge gris pâle avec une légère teinte jaunâtre. Il y avait ça et là quelques groupes de lobules violet-bleu. En sectionnant les lobes supérieurs, contenaient de l'air partout, et en pressant, un liquide mousseux, tâché d'hémoglobine, s'en échappa. En sectionnant, la surface coupée était lisse et d'un rouge brun foncé. En pressant, un liquide épais, très fortement teinté d'hémoglobine s'en échappa. Les lobes inférieurs étaient d'une consistance semi-solide et d'un violet bleu foncé tâcheté. Les ganglions lymphatiques trachéaux n'étaient pas grossis. En sectionnant, ils étaient modérément anthracosiques. Les bronches contenaient du mucus rouge brun foncé. La muqueuse était lisse et d'un jaune gris pâle.

Le cœur pesait 104 grammes. Le sac péricardique contenait environ 15 cm³ d'un liquide clair et teinté d'hémoglobine. Le péricarde viscéral et pariétal était lisse, humide et luisant. Quand on ouvrit le cœur on vit qu'il contenait environ 50 cm³ d'un sang presque complètement hémolysé et des caillots brun-rouge. La paroi du ventricule gauche était épaisse d'environ 8 mm. et celle du ventricule droit d'environ 3 mm. Le myocarde était d'un rouge brun mat, avec une pointe de jaune et était très flasque. Les valvules étaient sans changement.

La rate mesurait 13 × 8 × 4 cm. et pesait 162 gr. La capsule était étendue, lisse, transparente, et d'un bleu violet foncé. En sectionnant, la pulpe était d'un rouge brun foncé

et on pouvait gratter un liquide fortement teinté d'hémoglobine. Les follicules et trabécules n'étaient pas visibles.

Le foie mesurait $19 \times 15 \times 5$ cm et pesait 965 gr. La capsule était lisse. En sectionnant le parenchyme était mou et d'un jaune brun foncé. Les « acini » étaient indistincts. Les vaisseaux porte étaient remplis d'un sang épais hémolysé. La vésicule biliaire contenait une bile épaisse, jaune orange foncé. La muqueuse était lisse, et tachée de bile.

Le pancréas mesurait $11 \times 2 \times 1,5$ cm. et pesait 38 gr. Il était ferme et en sectionnant, le parenchyme était légèrement teinté d'hémoglobine.

La capsule surrénale droite mesurait 3 cm. 5 sur 17×4 mm. et pesait 2 gr. 18. La gauche mesurait 3 cm. sur 16×3 mm. et pesait 2 gr. 62. En sectionnant, le cortex était mince et jaune pâle. La substance médullaire était très rare et brun-rouge.

Le rein droit mesurait $10 \times 5 \times 3$ cm. 5 et pesait 93 gr. ; le gauche, $9 \times 4 \times 2$ cm. et 90 gr. Les deux reins étaient revêtus d'une petite quantité de tissu graisseux jaunâtre. Les deux urétéres étaient dilatés d'environ la taille d'un crayon et remplis d'une urine claire. Les capsules furent aisément enlevées. Le cortex était lisse et d'un jaune brun clair. En sectionnant, la substance corticale était légèrement proéminente, d'une épaisseur normale, montrant quelques stries rougeâtres. La substance médullaire était indistinctement dessinée vers le cortex. Les papilles étaient d'un gris jaune clair.

La couverture péritonéale de la vessie était fortement oedémateuse. En enlevant la vessie, la prostate et le rectum, on s'aperçut que le rectum et la base de la vessie étaient entourés d'une masse épaisse de matière gris jaune, nécrotique friable semblable à de la fibrine. Quand on ouvrit la vessie, on vit qu'elle contenait environ 50 cm³ d'une urine cotonneuse et jaunâtre. La muqueuse était fortement oedémateuse,

certaines parties s'avancant dans la cavité vésicale sous forme de nodules gélatineux. Les orifices des deux uretères complètement couverts d'une muqueuse œdémateuse.

La prostate et les testicules étaient sans changement, macroscopiquement. L'estomac était distendu. Quand on l'ouvrit on vit qu'il contenait une matière d'un brun de café mélangé à du mucus. La muqueuse était plissée, d'un jaune-gris sale et montrait de nombreuses hémorragies ponctiformes. Le duodenum contenait une substance tachée de bile, et la muqueuse était lisse et d'un blanc grisâtre. Le jéjunum et l'iléon contenaient de la matière fécale molle et grasse. La muqueuse était lisse et d'un blanc jaune. Les plaques de Peyer n'étaient pas agrandies. L'appendice était d'apparence normale; sa lumière était pleine de matières fécales molles. Le colon entier contenait de la matière fécale jaunâtre molle; la muqueuse était gris d'ardoise. Quand on ouvrit le rectum la muqueuse autour de l'anus montrait de nombreuses hémorragies confluentes et était fortement œdémateuse. Il y avait un ulcère aux contours très nets d'environ 0 cm. 5 de diamètre, à environ 5 cm. de l'orifice anal, sans réaction inflammatoire. On put aisément enlever l'ulcère en grattant, et les structures sous-jacentes étaient transformées en une matière molle, friable, nécrotique d'un jaune sale.

La moëlle du fémur était d'un rouge gris clair.

Observations bactériologiques : des cultures du sang et de la rate montrèrent : bacillus aérogènes, capsulatus (Welch.) des cultures de l'abcès rectal montrèrent des bacilles du colon des staphylocoques et bacillus aérogènes capsulatus (Welch.).

Diagnostic anatomique : le diagnostic fut : ulcère du rectum ; périproctite nécrotique ; nécrose du tissu sub-péritonéal du petit pelvis ; œdème de la muqueuse de la vésicule biliaire ; dégénérescence paranchymateuse du myocarde, du foie et des reins, hépatisation modérée des deux lobes supé-

rieurs et congestion des deux lobes inférieurs du poumon ; hémothorax : ascite hémorragique, gastrite hémorragique ; splénite ; hémoglobinémie, jaunisse modérée ; moëlle des os ; lymphoïde.

Observations microscopiques :

Myocarde : l'épicarde et le myocarde étaient modérément infiltrés d'éléments lymphocytiques. Les vaisseaux étaient en partie ou tout à fait remplis de fibrine, contenant ça et là quelques éléments lymphocytiques. Les fibres musculaires montraient partout des fragmentations. Les striations étaient indistinctes.

Poumons : la majorité des alvéoles étaient remplis d'une exsudation homogène teintée de rouge, mélangée soit à des cellules épithéliales exfoliées, soit à un réseau de fibrine. Encloses dans cette exsudation étaient des colonies de micro-organismes contenant des myriades de cocci et de bacilles. On ne put trouver de leucocytes polymorphonucléaires, seulement quelques éléments lymphocytiques et des histiocytes. Les cellules épithéliales contenaient de nombreuses granules de pigmentation amorphe brunâtre. Les veines et les artères de taille moyenne étaient pleines d'un réseau de fibrine et certaines contenaient des colonies de micro-organismes. La réaction des oxydases fut négative.

Reins : les capillaires des glomérules étaient distendus par les cellules endothéliales. L'espace capsulaire était plein de fibrine, de quelques cellules rouges et d'épithélium desquamé. Il y avait ça et là de petits groupes de lymphocytes. Les cellules épithéliales des tubes contournés (tubuli contorti) étaient fortement tuméfiées ; leurs « lumière » étaient remplis d'un réticule de fibrine. A d'autres endroits, l'épithélium était complètement nécrotique et transformé en une matière grossière et granuleuse. Les cellules épithéliales des anses de Henlé étaient enflées, leur « lumière » étaient remplies de

cellules épithéliales exfoliées. Parfois les tubes collecteurs contenaient une matière homogène de teinte rougeâtre.

Capsule surrénale : d'un bout à l'autre du cortex se trouvaient de nombreuses petites zones nécrotiques ; certaines contenaient des colonies de bacilles. Le contenu lipoïde du cortex était fortement réduit.

Foie : une nécrose focale fut trouvée dans tout le parenchyme du foie autour des veines centrales. Certaines des zones nécrotiques étaient entourées de quelques lymphocytes et contenaient de nombreuses colonies de bacilles. Les zones nécrotiques consistaient en cellules de foie homogène et teintées de rouge pâle, sans réaction inflammatoire ; les sinus étaient emplis de fibrine. Quand les cellules hépatiques étaient d'aspect normal, les sinus étaient remplis de cellules rouges avec quelques phagocytes contenant des cellules rouges ou une pigmentation brunâtre amorphe.

Rate : il y avait congestion marquée. La majorité des follicules lymphatiques étaient petits avec des centres germinatifs indistincts. Les trabécules étaient petits et indistinctement teintés. Le tissu réticulaire de la pulpe était presque dépourvu de lymphocytes, mais contenait de grandes quantités de cellules rouges. Les sinus et les veines spléniques contenaient des cellules de sang rouge, des lymphocytes et des grandes cellules phagocytiques mononucléaires. Certaines de ces dernières étaient remplies de cellules rouges désintégrées, tandis que d'autres contenaient un pigment brunâtre amorphe. La réaction d'oxydase fut négative.

Rectum : la muqueuse autour de l'ulcère était bien conservée et sans réaction inflammatoire. La sous-muqueuse et la musculaire étaient fortement œdémateuses et en mauvais état. Les fragments détachés de la musculaire étaient complètement nécrotiques. La séreuse était faiblement délimitée, couverte d'une couche épaisse de fibrine et de myriades de

bacilles. Il n'y eut qu'une légère réaction lymphocytaire-histiocytaire. Quelques-uns des histiocytes avaient phagocytosé quelques bacilles. La réaction d'oxydase fut complètement négative. Les parois des vaisseaux sanguins étaient complètement nécrotiques et remplies ou bien d'hyaline ou de thrombi de fibrine. Il n'y avait pas de réaction inflammatoire autour des vaisseaux sanguins.

Moëlle des os : les granulocytes étaient complètement remplacés par des éléments lymphocytiques. La réaction des oxydases fut négative. Il y avait très peu d'érythrocytes et de cellules rouges nucléées. Les mégakaryocytes étaient présents en quantité normale. Il y avait des zones nécrotiques nombreuses, grandes et petites, certaines contenaient un grand nombre de bacilles. Les bacilles étaient aussi répartis dans les masses de cellules lymphocytiques, certains capillaires étant entièrement remplis de groupes de bacilles. Les lymphocytes dans la zone nécrotique étaient à peine visibles, mais il y avait quelques cellules bien colorées à aspect monocytique et histiocytique. Une grande partie des éléments lymphocytiques montrait des changements dégénérésents dans le protoplasme et les noyaux, spécialement autour de la bordure des zones nécrotiques, où il y avait de nombreuses cellules vacuolées montrant de la pychose et de la dégénérescence des noyaux et des fragments de chromatine en granules considérablement nombreux. Certains des mégakaryocytes montraient les mêmes changements dégénérésents. Les éléments réticulo-endothéliaux étaient enflés et certains contenaient un pigment brunâtre cristallin ou amorphe.

En conclusion, l'absence complète de la réaction d'oxydase, la transformation lymphoïde de la moelle des os et les nécroses trouvées dans le rectum, le foie, la capsule surrénale, la moëlle sont typiques de l'agranulocytose.

L'infection par le bacillus aérogènes capsulatus était d'origine intestinale, causée par la nécrose du rectum avec la for-

mation d'un exsudat serofibrineux intense s'étendant jusqu'à la base du petit pelvis, y compris la vésicule biliaire et les uretères.

L'ictère sub finem vitæ fut probablement causé par un effet combiné dû aux multiples nécroses du foie et à l'hémolyse par les toxines du bacille aérogènes capsulatus.

(62) BACALOGLU ET LITARCZECK.

Streptococcie et syndrome agranulocytaire

Nécropsie. — Développement considérable du tissu adipeux.

Voies respiratoires. — Le pharynx présente sur sa face postérieure plusieurs placards légèrement proéminents blanc-jaunâtre entourés d'une zone rouge d'hypérémie. Deux sont plus proéminents ovalaires de 4 cm. sur 1,5 environ, d'autres circulaires moins importants. Les amygdales sont transformées en cicatrices fibreuses. L'épiglotte présente six placards analogues à ceux du pharynx, le larynx, la trachée et les bronches recouverts d'un abondant dépôt de mucus. La muqueuse est intensément hypérémée d'un rouge livide, les poumons congestionnés emphysémateux.

Les ganglions tr. br. ; présentent de l'anthracose sans être hypertrophiés ; même absence de réactions inflammatoires dans les ganglions du cou et sous-maxillaires.

Cœur. — Dilatation des cavités droites : myocarde légèrement hypertrophié. Plaques athéromateuses sur l'aorte.

Foie. — 1.750 grammes brun rouge friable, quelques adhérences. Vésicule biliaire mesure 15 centimètres, 3 calculs, grosseur œuf de pigeon. La constitution chimique des calculs relève la présence presque exclusive de cholestérine.

Rate. — Hypertrophiée pèse 320 grammes. Plérisplénite au pôle supérieur. Pulpe friable diffuente.

Estomac. — *Intestin.* — *Ganglions de mésentère.*

Appareil urogénital. — Au niveau de la vulve sur la face

interne de la grande lèvre droite, petite érosion ovulaire superficielle livide.

Utérus et annexes englobées dans une masse tumorale. Plusieurs tumeurs pédiculées dont deux grosses comme une orange sont dures, calcifiées. La muqueuse de l'utérus est hyperémiée. Dans la paroi postérieure, un gros fibrome interstitiel. Ovaires petits scléreux atrophiques.

Rein droit. — 180 grammes. Capsule non adhérente. Glomérules visibles proéminents. Hyperplasies.

Rein gauche. — 50 grammes. Très réduit, rouge foncé, se décortique facilement démarquant une surface très irrégulière avec de nombreuses cicatrices. Dessin rénal effacé corticale méconnaissable. Pyramides de Malpighi à peine visibles. Au pôle supérieur quelques petits kystes.

Cerveau. — Hyperhémie intense de la pie-mère. Le tronc basilaire a quelques plaques d'athérome.

Pas de lésions à signaler macroscopiquement sur les sections faites à divers niveaux du cerveau, cervelet, noyau de la base protubérance bulbe sauf un léger œdème de la substance nerveuse ainsi qu'une quantité plus considérable de liquide ventriculaire.

Examen bactériologiques post-mortem. — Par frottis au niveau des zones d'infiltration du pharynx montre peu d'éléments cellulaires (quelques cellules pavimenteuses, quelques rares lymphocytes), mais de très nombreux diplocoques Gram + disposés par endroits en courte chaînette ; de plus, quelques bacilles Gram + et de rares diplocoques Gram. — Manque total de polynucléaires. Des ensemencements faits avec le suc de rate sur agar ascite ont donné lieu à de petites et très fines colonies transparentes. Les frottis montrent le strepto, lequel cultivé sur gélose sang ne produit pas d'hémolyse ni de changements de couleur du milieu. L'injection d'une émulsion des colonies tue la souris en 18 heures, le strepto n'est pas hémolytique.

Examen histo-pathologique. — Les frottis de moëlle osseuse (sternum) colorés au giemsa se font remarquer par la pauvreté des éléments cellulaires ainsi que par des modifications profondes du rapport normal des éléments.

On remarque une disparition presque complète de myélocytes neutrophiles. Par contre, on est frappé de par la fréquence assez grande des cellules éosinophiles myélocytaires et même *polynucléaires*, éléments que nous n'avons pas rencontrés sur les frottis faits avec le sang circulant pendant la maladie. On rencontre aussi des myéloblastes de fréquentes cellules plasmatiques type Türck. Des éléments lymphocytaires de fréquents normoblastes, de nombreuses hématies nucléées, de rares mégacaryocytes. Nulle part de polynéutro.

Au niveau du pharynx. — Au niveau des saillies blanchâtres signalées précédemment, l'épithélium pavimenteux stratifié est conservé mais tantôt aminci, abasé, tantôt hypertrophié formant des végétations proliférantes en massues.

Dans l'épiderme un grand nombre de microbes mais c'est dans le derme que domine l'infiltration microbienne qui forme des masses compactes de vraies cultures microbiennes. Cette infiltration occupe tous les étages du derme atteint jusqu'aux muscles sous jacents formant autour des glandes muqueuses une ligne qui en dessine le contour.

Le derme est le siège d'une réaction inflammatoire: vaisseaux dilatés. Dans la trame conjonctive on remarque une infiltration cellulaire d'où l'élément polynucléaire manque presque complètement, et formée de petites cellules rondes mononucléaires à type embryonnaire et de cellules plasmatiques qui sont surtout abondantes dans le voisinage des vaisseaux et des glandes.

Ces vaisseaux sont dilatés par places. Thrombosés par des masses microbiennes : nulle part dans leur lumière de polynucléaires mais des mononucléaires.

L'intima est le siège d'une prolifération de l'endothélium,

les cellules forment par places plusieurs couches et contiennent une foule de cocci. Les placards de l'épyglotte présentent les mêmes caractères.

En résumé : Infiltrations du derme sans phénomènes ulcératifs par des cultures pures de strepto et absence de réaction polynucléaire.

Poumons. — Modification classique dues à l'emphysème, par endroits sclérose interstitielle, hyperémie intense des capillaires, de nombreux cocci dans les vaisseaux et la trame conjonctive du poumon. Histiocytes nombreux renfermant un pigment brun d'origine ferrique.

Les bronchioles sont le siège d'une inflammation catarrhale avec des squamations des cellules épithéliales qui sont bourrées de microbes. Tout autour hyperémie avec réaction inflammatoire à cellules embryonnaires et plasmatiques.

Foie. — Les cellules des cordons de Rémack sont tuméfiées par places, elles présentent une intense dégénérescence graisseuse et la perte des propriétés tinctoriales des noyaux. Les zones de dégénérescences s'accompagnent d'une hyperémie marquée des veinules intralobulaires, dans la lumière desquelles on trouvera parfois des cellules hépatiques embolisées. Dans les espaces interlobulaires de Kiernan on observe une hypertrophie de la paroi des canalicules biliaires, quelques canalicules de néoformation ainsi qu'un léger remaniement de l'architecture lobulaire. Les artères présentent de l'hypertrophie élastique et conjonctive de l'intima.

Pancréas. — Sclérose diffuse. Inter et intralobulaire avec hyperplasie conjonctive péri-canaliculaire. La sclérose atteint aussi les îlots de Sangerhans entourés d'une épaisse gaine conjonctive.

Rate. — Les sinus veineux sont fortement hyperhémisés, contiennent beaucoup d'éléments mononucléaires.

En outre, sclérose trabéculaire et artériolaire. Cette hyperplasie conjonctive artériolaire est accentuée au niveau des

corpuscules de Malpighi. Les centres germinatifs de ceux-ci présentent beaucoup de cellules du type lymphoblastique. Les macrophages et les cellules réticulo-endothéliales contiennent des pigments bruns.

Rein droit. — Les tubes contournés sont le siège d'une dégénérescence diffuse et accentuée des cellules : les noyaux sont pâles, vésiculeux, le protoplasma est vacuolaire à l'intérieur des tubes on reconnaît des cylindres. Les glomérules ont les anses capillaires épaissies et hyalinisées, la capsule conjonctive épaissie. Le tissu conjonctif interstitiel est hyperplasié, surtout dans la région médullaire où il forme d'épaisses bandes de sclérose. Les vaisseaux présentent à moindre degré les mêmes lésions qu'au rein gauche.

Rein gauche. — Hypoplasique présente une intense sclérose interstitielle : par endroits les glomérules sont complètement hyalénisés en aspect de pain à cacheter, les tubes bourrés de cylindres sont dégénérés, séparés par d'épaisses bandes conjonctives.

Les vaisseaux présentent une hypertrophie et hyperplasie caractéristique des couches fibro-élastiques ainsi qu'une prolifération des cellules endothéliales, le tissu conjonctif présente la même réaction inflammatoire à mononucléaires.

Erosions vulvaires. — Epithélium aminci et abrasé, les cellules épithéliales comprennent une grande quantité de microbes. Dans le derme on retrouve l'infiltration diffuse et microbienne ainsi que l'hypémie et l'inflammation déjà décrite au niveau du pharynx.

Les tumeurs utérines sont des fibromes en partie dégénérés et calcifiés.

L'ovaire gauche est presque exclusivement constitué par du tissu conjonctif embryonnaire très riche en noyaux fusiformes, les multiples vaisseaux tortueux sont épaissis en grande partie oblitérés par la prolifération des couches fibro-élastiques de l'intima. On rencontre en outre, les vestiges des

corps jaunes complètement hyalinisés, festonnés, transformés en cicatrices conjonctives.

Glandes endocrines :

La thyroïde. — Les formations acineuses contenant de la colloïde sont relativement rares, très variables de dimensions et d'aspect, tantôt avec épithélium cubique bien conservé et substances colloïdes très colorées, tantôt épithélium aplati et substances colloïdes très pâles. On voit encore un très grand nombre de formations acineuses très petites presque sans cavité avec une substance colloïde très pâle, claire en très petite cavité. On rencontre de plus des amas cellulaires formant, par endroits, des cordons ressemblant à la parathyroïde : parmi les cellules qui forment ces amas on remarque un grand nombre de cellules éosinophiles.

Le tissu conjonctif fibrillaire interstitiel est très abondant (sclérose de la trame conjonctive de la thyroïde). La trame de ce tissu interstitiel est surchargée par places d'une très riche infiltration cellulaire formée par des mononucléaires. On remarque encore la présence de nodules mal circonscrits composés de nombreuses cellules lymphocitaires, nodules qui ressemblent, par leur aspect, aux inclusions de thymus. Il n'a pas été trouvé de corpuscules de Hassal. Mêmes altérations vasculaires que dans les autres glandes.

Hypophyse. — Lobe postérieur. Les cellules éosinophiles abondantes gardent ainsi que les noyaux leurs propriétés tuncoriales. Le tissu conjonctif forme de grosses bandes de sclérose qui dissocient les éléments éphytéliaux.

Surrénales. — Envahies par le même tissu de sclérose. La capsule est très épaissie et le tissu conjonctif abonde surtout dans la zone gloméruleuse de la corticale, cette sclérose continue avec moins d'intensité dans la zone fasciculée.

Les sections de la glande montrent par place la présence du streptocoque.

B. AUTOPSIES UNIQUEMENT MACROSCOPIQUES

2) SCHULTZ IN ROCH ET MOZER.

Femme de 38 ans

Hémoculture négative

Autopsie. — Lésions ulcéro-nécrotiques du pharynx. Poumon, broncho-pneumonie.

Moëlle osseuse. — Très pauvre en cellules. Aucun élément granuleux : ni polynucléaires, ni myélocytes.

3) FRIEDMAN.

Femme de 63 ans

Hémoculture positive au pyocyanique

Autopsie. — Amygdalite, laryngite, trachéite nécrotiques. Pyocyanique dans le sang du cœur, du foie, de la rate.

4) FRIEDMAN.

Femme de 57 ans

Autopsie. — Dans l'intestin, au niveau de la valvule de Bauhin, ulcération maldélimitée. Moëlle osseuse, d'aspect normal.

7) BANTZ IN AUBERTIN.

Femme de 47 ans

Hémoculture négative

Autopsie. — Angine et pharyngite nécrotiques. Endocardite véruqueuse. Péricardite.

8) L. KELLER IN AUBERTIN.

Femme de 40 ans

Autopsie. — Nécrose des amygdales et des tissus périamygdaliens. Splénite aiguë. Dans la moëlle, rien que des cellules graisseuses.

9) **ELSA PÉTRI.**

Femme de 43 ans

Autopsie. — Lésions nécrotiques de la bouche, du pharynx et de l'œsophage. Nécroses circonscrites de l'estomac et du duodénum. Ulcération sur l'iléon et le colon. Congestion pulmonaire et myocardite.

10) **SCHULTZ ET JACOBOWITZ.**

Femme de 42 ans

Autopsie. — Lésions ulcéro-nécrotiques atteignant l'épiglotte, bronchite grave.

Foyers broncho-pneumoniques aux deux poumons surtout à droite. Lésions de lymphadénite et des ganglions sous-maxillaires.

11) **SCHULTZ ET JACOBOWITZ.**

Femme de 31 ans

Autopsie. — Lésions ulcéro-nécrotiques et fort œdème inflammatoire de toute la région bucco-pharyno-laryngée et des plis aryténoglottiques et de toute la moitié supérieure du larynx. Grave conjonctivite nécrosante à gauche. Sur la petite courbure de l'estomac, deux ulcères plats ; nombreux petits ulcères sur la muqueuse du grêle et du gros intestin surtout dans la région iléocœcale.

Ulcère de la muqueuse vaginale.

Moëlle, de teinte gris rouge.

Dans le sang du cœur, de la rate et de la moëlle Bactérium Col : réaction des oxydases partout négative.

12) **SCHULTZ ET JACOBOWITZ.**

Femme de 54 ans

Hémoculture : Quelques colonies de staphylocoques

Autopsie. — Lésions habituelles de la bouche et du pharynx. Ulcérations disséminées tout le long de l'œsophage et

par taches sur le cardia. Sur toute la muqueuse de l'iléon et principalement au niveau des plaques de Peyer, nombreuses ulcérations. De même sur tout le cœcum et le colon ascendant.

Rate. — Tuméfiée et fermeté moyenne. Pulpe normale.

Moëlle. — Légèrement rougeâtre dans les 2/3 supérieurs du fémur droit. Forte pigmentation et tuméfaction modérée des ganglions lymphatiques, trachée aux cervicaux, trachéo-bronchique et mésentérique.

13) SCHULTZ ET JACOBOWITZ.

Homme de 30 ans

Autopsie. — Graves lésions nécrotiques de tout le pharynx.

Rhinite muco-hémorragique.

Broncho-pneumonie hémorragique.

Infarctus hémorragique de tout le lobe inférieur du poumon droit.

Rate. — Inflammation importante.

Ulcères nécrotiques au niveau inférieur de l'iléon.

Quelques foyers sur la muqueuse gastrique. Nombreuses hémorragies sur le péricarde, l'endocarde. Hypertrophie légère du ventricule droit. Hémorragie du bassin.

14) SCHULTZ ET JACOBOWITZ.

Homme de 23 ans.

Autopsie. — Lésions nécrotiques étendues jusqu'aux plis arythéno-épyglottiques et aux sinus piriformes. Tractus gastro-intestinal intact. Erythropoïèse d'intensité moyenne dans la moitié supérieure du fémur droit. Nombreux foyers de broncho-pneumonie hémorragique au niveau des deux bases.

15) SCHAEFER.

Homme de 48 ans

Autopsie. — Montre des lésions de cirrhose hépatique hypertrophique outre les lésions habituelles de l'agranulocytose.

16) FEER.

Femme de 69 ans

Autopsie. — Endocardite véruqueuse de l'orifice aortique amygdalite. Suffusions hémorragiques sur la muqueuse digestive, ulcérations du rectum.

Moëlle osseuse très grasse et pâle.

18) ZIKOWSKI IN AUBERTIN.

Homme de 20 ans

Autopsie. — Moëlle agranulocydaire.

Erythropoïèse normale.

20) PERITZ ET SCHULTZ.

Femme de 47 ans

Autopsie. — Lésions buccales habituelles. Calculs dans la vésicule. Quelques tout petits foyers de nécrose dans le parenchyme hépatique.

22) BENATT ET PREUFER.

Homme de 18 ans

Grippe

Autopsie. — Grippe broncho-pneumonique avec trachéite basse et nécrotiques.

(Œdème aigu du poumon. Hémorragie subpleurale. Pleurésie hémorragique, à gauche aucune altération de la langue, des amygdales et du tube digestif.

Foie. — Foyer jaune chamois de dégénérescence graisseuse avec tubercules caséifiés et récents.

27) STOCKE.

Femme de 72 ans

Autopsie. — Dans la cavité buccale, le pharynx lésions habituelles. Aorte athéromateuse. Moëlle osseuse, rouge. Kyste de la queue du pancréas.

30) BOCK ET WIEDE.

Homme de 42 ans

Ictère intense. Exanthème scarlatiniforme sur le thorax et le cou. Les ganglions cervicaux et axillaires sont tuméfiés. Le pharynx est rouge et sur la muqueuse pharyngée, ulcérations recouvertes d'un enduit gris.

Broncho-pneumonie aux bases pulmonaires. Sur le pouce gauche et le médius droit, nécroses grosses comme un noyau de cerise.

Foie, Rate. — Normaux macroscopiquement.

Début de nécrose dans l'intestin.

31) BOCK ET WIEDE.

Homme de 73 ans

Autopsie. — La réaction exudative est négative sur les frot-tis et moëlles.

Broncho-pneumonie.

Dans le sang du cadavre on trouve des pneumocoques.

32) BOCK ET WIEDE.

Femme de 29 ans

Autopsie. — La R. de l'oxydase est négative dans la moëlle. Nécroses amygdaliennes. Pharyngées pulmonaires.

33) FRANKE.

Femme de 49 ans

Forme récidivante évoluant sous le masque d'une cholécys-tite avec reprise mortelle deux ans plus tard.

Autopsie. — Lésions nécrotiques habituelles. Cholélithiase.

34) BOCK ET WIEDE.

Femme de 23 ans

Forme récidivante évoluant comme une gingivite ulcéreuse avec adénopathie et leucopénie.

Récidive, 1 an et 2 mois plus tard.

Autopsie. — Subictère. Broncho-pneumonie.

Ulcération nécrotique des amygdales avec de nombreux plasmezellen. Réaction des oxydases négative.

35) REYE.

Femme de 45 ans

Forme d'évolution chronique ayant abouti à la mort en 4 mois

Autopsie. — Nécrose de la région anale.

Pas d'adénopathie.

Poumons congestionnés

Cœur normal.

Rate. — Grosse, assez friable : la structure folliculaire est altérée ; l'intestin est intact sauf dans la dernière portion du rectum où l'on voit un anneau de taches nécrotiques grosses comme des pois sans zone de réaction.

Moëlle fémorale. — 1/3 supérieur rouge graisseuse dans les 2/3 inférieurs.

36) FRIEDMAN.

Femme de 47 ans

Forme associée à une anémie de 2.500.000

Autopsie. — Ulcère de la cuisse gauche.

Panaris sans zones de réaction à l'index gauche. Amygdale gauche crevassée.

Pharynx et langue recouverts de mucus visqueux.

Moëlle osseuse. Graisse presque pure, érythrocyte et leucocyte peu abondants.

39) LEUCHTENBERGER.

Homme de 20 ans

Forme avec légère anémie et thrombopénie à 800 avec temps de saignement 14 m. G.B. 400. *Hémoculture* : Colibacilles.

Autopsie. — Signes de diathèse hémorragique dans tous les organes.

40) LEUCHTENBERGER.

Femme de 50 ans

Forme avec hématome sans modification des plaquettes

Hémoculture : Strepto-hémolytique

Autopsie. — Processus gangréneux de la gorge. Laryngite pharyngite, anémie et dégénérescence graisseuse du foie.

Ulcérations intestinales.

Il n'y a nulle part de cellules présentant une réaction des oxydases positives.

41) RAILLET.

Fille de 10 ans

Hémoculture à méningocoque C

43) P.E. WEILL ET ISCH WALL IN AUBERTIN.

Femme de 30 ans.

Novar. Purpura hémorragique

Autopsie. — Dégénérescence graisseuse du foie.

Pas d'hémorragie des séreuses.

Pas de lésions intestinales.

47) LEUCHTENBERGER.

Femme de 69 ans.

Leucopénie avec granulocytopénie relative

Autopsie. — Pharyngite pseudo-membraneuse.

Infarctus hémorragique du poumon.

Plages nécrotiques dans les ganglions lymphatiques.

Nécrose miliaire du foie de la rate.

Cholécystite chronique. Calculs de la vésicule.

52) ZADEK IN CHEVALLIER *le Sang* 1930.

Réaction méningée et sang à la P.L.

53) EDITH PÉRITZ.

Evolution sous le masque d'une cholecystite. Lésions pharyngée et médulaires habituelles de la granulocytose.

Cholécystite chronique calculeuse.

57) PATOIS HOUCKE DUPIN NUREMBOURG.

Homme de 25 ans

Syphillis ancienne cholécystectomie

Autopsie. — Suffusions sanguines à la surface de tous les viscères. Epanchement sanguin dans l'estomac et l'intestin. Foie grasieux présentant de grosses lésions histologiques (?)

Lésions hépatobiliaires.

58) REYNE.

Manifestations cutanées de l'agranulocytose, 2 cas, 2 fois

Autopsie. — Lésions nécrotiques cutanées siégeant à la région sous-maxillaire et à la face sur la lèvre supérieure et l'orifice de la narine gauche.

Double adénopathie. Subictère.

Simultanément ont évolué des nécroses étendus de la bouche et du pharynx sans réactions leucocydaïres macroscopiques.

Les frottis montrent du staphylocoque et du streptocoque hémolytique.

59) KATSUJI KATO ET ARTHUR J. VORWALD.

C'est un cas classique mais chez un enfant de 6 ans, l'autopsie est limitée.

Dans les organes lymphoïdes, rien d'intéressant.

La moëlle est hyperplasique.

Hémoculture : streptocoque hémolytique.

CONCLUSIONS

I. Ce travail est basé sur une observation personnelle d'un syndrome agranulocytaire (angine ulcéro-nécrotique agranulocytaire associée à une anémie grave et des hémorragies multiples) apparu chez une jeune fille de 22 ans.

L'intérêt de cette observation réside dans le fait qu'à l'étude clinique et hématologique nous avons pu joindre les résultats d'une autopsie complète, avec examens histologiques nombreux.

II. Les traits les plus remarquables de notre observation sont les suivants :

1° au *point de vue clinique* : l'association du syndrome angine ulcéro-nécrotique agranulocytaire à un syndrome anémique, à des hémorragies graves et à un syndrome général toxi-infectieux d'allure suraigue. Un tel complexe est fréquemment réalisé ; comme l'a souligné M. Aubertin, il doit être distingué de l'agranulocytose pure de Schultz.

Il est à noter que, malgré l'absence de jaunisse, le foie de la malade était frappé d'une dégénérescence massive.

2° au *point de vue hématologique* l'agranulocytose était prouvée par l'extrême rareté, puis la disparition des granulocytes dans le sang. Il est curieux de constater que cette granulocytopénie progressive a évolué parallèlement à une leucocytose progressive portant uniquement sur les mononucléaires.

L'anémie, également progressive, a résisté aux trans-

fusions répétées, et a évolué sans particularités notables.

L'absence de plaquettes était absolue.

3° au point de vue bactériologique les recherches entreprises *in vivo* ne donnèrent aucun résultat. Il faut toutefois signaler l'existence dans le parenchyme rénal d'embolies microbiennes (amas de cocci), constatation d'ailleurs d'interprétation délicate. De telles embolies ont déjà été constatées par d'autres auteurs (Émpey et Proescher).

4° au point de vue anatomo-histologique notre étude a été aussi fouillée que possible (Dr Foulon). Nous retrouvons l'opposition déjà maintes fois signalée entre la richesse du tableau clinique avec atteinte grave de l'état général évoquant l'idée d'une toxi-infection suraigüe d'une part, et d'autre part la pauvreté relative de l'image anatomique.

Dans l'ensemble on trouve surtout des lésions banales d'aspect infectieux, dans les divers organes. Ces lésions présentent cependant un caractère négatif capital: l'absence ou la raréfaction extrême des polynucléaires, même dans les foyers inflammatoires.

Outre les lésions nécrotiques du pharynx, nous n'avons constaté qu'un seul foyer nécrotique viscéral, dans une surrénale.

Les points suivants plus particuliers à notre observation, ont été relevés:

— un foyer hémorragique important dans le corps thyroïde, réalisant un gros infarctus et prouvant l'atteinte possible des glandes endocrines dans l'agranulocytose.

— un aspect de dégénérescence aigue du foie, identique à celui réalisé par l'ictère grave.

— des figures extrêmement curieuses de métaplasie myéloïde, dans les ganglions médiastinaux rétro-sternaux, mésentériques) dans la rate et jusque dans l'appendice.

III. A l'occasion de cette observation personnelle et de notre étude anatomique, nous avons regroupé les faits anatomiques et histologiques précédemment publiés et, grâce à cette documentation, résumé l'état actuel de nos connaissances sur ce sujet.

VU :

Le Doyen :

BALTHAZAR.

Le Président de thèse :

P. LEREBoullet.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD, BARIÉTY, DESBUQUOIS. — Bull. et Mém. Soc. Mle des Hôpitaux, 8 Mai 1931.
- ALLAN. — Am. of. int. Méd. Arbor, Décembre 1928.
- AMANTEA. — Arch. di farmac Spérim. e. Science Aff. 1924, Bd 27, N° 5.
- ASKEY. — Calif. and Western Médecine, Juillet 1929.
- AUBERTIN. — Purpura anémie aplastique hémorragique et agranulocytose post arseno-benzolique (Monde médical 1926, p. 885).
- AUBERTIN ET LÉVY. — Sull. Quoc. Méd. des Hôpitaux de Paris, Mars 1928, N° 9.
L'Agranulocytose (La Médecine, Mars 1928).
L'Agranulocytose (Archives Mal. du cœur, Juin 1928).
Agranulocytose et Syphilis (Annales médicales, Février 1930).
- AUBERTIN, BLANCSTEIN, LEHMAN. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, 3 Juin 1929.
- BAADER. — Deutsch. Archives F. Klin. Méd. 1922, cxi, f. 2.
- BACALOGLU S. LITARCZEK. — Le Sang 1932, N° 4.
- BAKKER, B. et KUYER, A. — Agranulocytosis.
Genessk. Tidjschr. Nederl. Indie 69.542.47.1929.
- BAIZE ET BOQUIEN. — Revue générale (Gazette Hopx, 5 Janvier 1929).
- BALTZER. — (Virchows Arch., Déc. 1926, p. 681).
- BANTZ. — Münch. Méd. Woch, 17 Juillet 1925, n° 24, p. 1.200.
Méd. Klin. 1923, n° 51 et 52.
- BENATT ET PREUFFER. — Münch. Méd. Woch 1929, n° 31.

- BEN HAMOU. — Annales de Médecine, Février 1930.
- BEN HAMOU, MOUCHY, SUDAKA, PLANTY. — Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 12 Juillet 1929.
- BICKEL. — Wiener Klin Woch, n° 37, p. 1.186-1.490.
- BLAMTON ET RICHOND. — The Journal of. Ann. Méd. A.S.S., 22 Juin 1929.
- BLUER. — Ann. Méd. Sciences, 1930.
- BLUMENTHAL. — Méd. Wochen 1928, H. 26.
- BOCAGE ET FILLIOL. — Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux, Paris, 2 Décembre 1928.
- BOCK ET WIEDE. — Fol. Hoemat, Août 1930.
Sur : Uber Agran.
Aleukie Amyelhamie und andere.
Hoemozytotoxikosen.
- BOUCHÉ. — Le Scalpel de Liège, 19 Avril 1930.
- BOUCHÉ. — Soc. et Cliniques des Hôpitaux de Bruxelles, Janvier 1930.
- BORCHARDT. — Mediz. Klin. Berlin, Prague et Vienne, Tome XXVI, n° 10, 7 Mars 1930, p. 341.
- BOSWELL. — Buffalo. Méd. journ., 1906-1907, p. 523.
- BROMBERG ET MURPHY. — Journal A.M.A., Avril 1929.
- BUCH. — The Journal of the Am. Méd. Ass., 9 Novembre 1929.
- CARRAU. — Ann. de la Facultad de méd. Montivedeo, Juin 1928.
- CARNOT WEISSENBACK. — Bull. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 1^{er} Juillet 1927.
- CHASSEL. — (Klin Woch, 15 Octobre 1929).
- CHEVALIER FLANDIN. — Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 21 Juin 1929.
- CHEVALIER PARENT. — Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 6 Mai 1927.

- CHEVALIER. — La maladie de Werner Schultz (le Sang 1929, n° 3).
- CHIARI ET REDLICK. — Wien Klin Woch 1926, n° 52, p. 1.310.
- CHRISTOF. — Wien Klin Woch., 14 Mars 1929.
- CLERC, DESCHAMPS, STEFFEL. — Bull. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 1927, L.I. n° 8.
- COHEN. — Schellink Flamand (Bruxelles), VII^e congrès des pédiatres de langue française, 5 et 7 Octobre 1931.
- COMBES. — A.R.C.H. Dermat and Syphil., Févr. 1929, n° 5.
- COUROD, NEBRASKA. — Méd. journ. 1925, x, page 48.
- DAHLEN ET WAHLGREN. — (Art. méd. scanda 1927, LXV, p. 407.
- DAVID. — Méd. Klin 1925, n° 35, p. 1.235.
- DA COSTA. — (Saint-Louis, Cours, méd. 1901, p. 409).
- DELVOYE. — Thèse Alger, 1930.
- DESPUJOLS ET MARTY. — Bull. Soc. Méd. militaire, 1930.
- DOOD ET WILKINSON. — Journ. of. am. méd. ass. 1928, xc, p. 663.
- VON DOMAREES. — Klin Woch, 23 Avril 1929.
- DUFOUR. — Angine agranulocytaire chez une fillette de 12 ans (Bull. Soc. de Piédaterie 1927, n° 10, p. 509).
- DWYER AND HELWIG. — Am. J. of diseases of children, Juin 1928.
- EHRMANN ET PREUSS. — Klin vock 1926, n° 6.
- EMPEY ET PROESCHER. — American Journal of diseases of children, Avril 1932, Vol. 43, N° 4.
- EL KÉLÈS. — Méd. Klin 1924, n° 46, p. 1.628.
- EVANS. — Archiv. of. int. méd. Janvier 1926, t. xvii, p. 1.
- FEER. — Méd. Woch, 5 Mai 1926.
- FIESSINGER DECOURT. — Le sang, 1931, n° 3, page 323.

- FIESCHIE. — L'agranulocytose (La Réforma méd., Naples, 21 Avril 1930).
- FISCHER. — Michigan State M. Soc., J. Grand Rapids, 29 Juin 1930, p. 435.
- FLANDIN. — Un cas d'agranulocytose (Bull. Soc. des Hôpitaux de Paris, Octobre 1926).
- FLANDIN ET ROBERTI. — Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 13 Janvier 1922.
- FRANCK. — Klin Woch., 1925, n° 37-41.
- FRANKE. — Fol. Hoemat., Mars 1930.
- FRIEDMANN. — Méd. Klin 1923, n° 41.
Zeitschriften fur Hals Nase und Ohren 1925-1926, XIII, p. 473.
Deust Méd. Woch 1927, 2.111, n° 52.
Deutsche medizinische Wochenschrift, 6 Juin 1930.
- FUMAGALLI. — Pensiéro méd. 20 Mars 1927.
- GAMMA. — Policlinico 1926, p. 517.
- GARCIA, GUIFARRO. — Revisa espanola de Medicina y Cirugia, Octobre 1929, p. 610-12.
- GAUTHIER, C. ET FAUVERT, R. — Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris, 22 Juin 1931, p. 1.032-1.035.
- GALAVIELLE. — Thèse Montpellier, 1930.
- GILBERT ET WEINBERG. — Traité des Maladies du sang, 2^e volume.
- GIMPLINGER. — Méd. Klin., 2 Août 1924.
- GOESCHELIN. — Arch. Intern. Oto Rhino, Juillet 1929, fasc. 3 (Odessa).
- GORKE. — Munch Méd. Woch 1920, t. LXVII, p. 1.226.
- GUNDRUN. — Arch. of intern méd. Mars 1928, p. 343.
- GUTLEIN. — Fol. Hoemat., Décembre 1929.
- GUTRY. — Berlin Klin Woch, 1905, XLII, p. 1.067.

- HART. — Laryngoscope. Mai 1927, xxxvii, n. 357.
- HALLERMANN. — Fol. Hoemat, Août 1930.
- HAVERSKAMP. — Agranulocytosis (Nederl Tidskr v Gen., 9 Novembre 1927).
- HERZ WIENET. — Klin Woch, 1909.
- HILL. — Calif and West méd., Nov. 1926, t. xxv, p. 609.
- HUNTER. — Laryngoscope 1926, xxxvi, p. 348.
- HUTCHESON. — J.M. Mars 1930, p. 904.
- HUEBER. — Arch. of intern. méd., Décembre 1928, t. 42, n° 6, p. 893.
- HIRSCH. — Munch Méd. Woch, 1927, LXXIV, p. 762.
- HOCHÉ. — Wien Klin Woch, H. 10, 1928.
- HOPMANN. — Deutsch Archiv. fut Klinik, Méd. 1923, CXLII. f. 3 et 4.
- HOLM. — Le Scalpel de Liège, 12 Avril 1930.
- HUEBER. — Munch Med Woch, 24 Mai 1929, p. 881.
- ISCHISTOVITCH. — Wratschebnoïe Dielo 1927, t. x, p. 1458-63.
- JACOBOWITZ. — Zentralblatt fur Hals nase ohren Kund, Bd 15. Heft 1.
- JACQUELIN, CELICE, LANGLOIS. — Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 2 Janvier 1929.
- JAFFE. — MUNCH, méd. Woch, Novembre 1926, p. 2.012.
- JEDLIKA (Vlad), SBORNIK, TÉTARSKY, 1923.
- JOLLY. — Traité technique d'hématologie (Maloine, édit).
- JOURAVLEFF, A.M. — Médzininskaia, Misl. 1927, t. I, p. 30-34.
- KATSUJI, KATO ET ARTHUR J. VORWALD. — Angine agranulocytaire chez un enfant. Ann. J. of Diseases of children, septembre 1932, p. 556.
- KASTLIN. — The amer journ. of méd. Sc., Juin 1927, p 799.

- KAZNELSON. — Méd. Klin, 17 Avril 1928.
- KINDLER. — Monatschr. Fur Ohrenheilk 1926.
- KLEEBERG. — Ges. f. inn. méd. 1927.
- KËNISBERG. — Klin Woch, 30 Juillet 1929.
- KËSTLER, ZITTAU. — Deutsch, Arch. Klin, méd. 1927, S. 155.
- KORACH. — Méd. Klinik, 26 Juillet 1929.
- LANDE. — Klinische Wochenshist, 25 Octobre 1930, p. 2015.
- LANDAU ET HELD. — Journ. de Physique et path. génée. 1928, n° 3.
- LANDSBERG. — Klin Woch, 12 Mars 1929, p. 507.
- LANGERON, L. ET POUYET, L. — Journ. de méd. et de chirurg. pratiques, 10 Mars 1931, t. c.ii, p. 178 et 185.
- LAURÈS ET KENIG, de Toulon. — S.M. des Hôpitaux, 8 Mai 1931.
- LAUTER. — Méd. Klin, 21 Septembre 1924.
- LÉON (Mlle). — Deutsch Archiv. f. Klin, méd., Août 1923, n° 1 et 2.
- LEUCHTENBERGER. — Klin Woch 1926, p. 1.492. Contribution à l'étude de l'agranulocytose (Fol. Hoemat 1929. III, Octobre, Thérapie der gegenwart, Avril 1930).
- LICHT ET HARTMANN. — Deutsch, Méd. Woch, 11 Septembre 1925.
- LINDBORN. — Art. Méd. Scand 1925, suppl. 16, p. 581.
- LIPINSKI ET ARTIMOWSKA. — Polska gazetta letarska 1926, t. v, B° 29.30. Analysée dans « Le sang », 1927, p. 171.
- LINTHICUM, CALIFÓRN AND WESTERN. — Méd., 1927, Bd 78, n° 27, Juin.
- LINSEY W BATTEN. — The lancet, 2 Mars 1929.
- LOWETT. — Journ. of the American méd. Assoc. 8 Novembre 1924, n° 19.

- LUCAS W EMPEY ET FRÉDÉRIC PROESCHER. — The American Journ. of Disease of Children, Avril 1932, page 947.
- MARCHAND. — Deutsch archiv. f. Klin, méd. 1913, p. 110.
- MERKLEN ET WOLFF. — Le Sang 1931, n° 2, page 216.
- MEYER. — Deutsch medizinische Wochenschrift, t. LVII, 6 Février 1931.
- MOORE ET FOLEY. — Arch. of derm and syphil. Janvier 1920.
- MOORE ET KEIDEL. — Arch. of dermat and Syphil., t. IV, 1921, p. 169.
- MOORE ET WIEDER. — Journ. of Amer. méd. ass. 1925, LXXXV, p. 512.
- MOUQUIN, FLEURY. — Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 10 Juin 1929.
- MOUZON. — Presse médicale, 9 Octobre 1926.
- MUSSIO, FOURNIER. — Archiv. des maladies du cœur, 1920, n° 7, page 307.
- NEWTON. — The journ. of the Amer. méd. ass. 1920, 2 XXIV, n° 17, p. 1.149.
- NOTHMANN. — Klin Woch, n° 45.
- PAROULEK. — Archives des mal. du cœur, 1927, p. 648.
- PAPPENHEIM PLESCH. — Zeitsch. f. experim. Path. in Ther. 1913, Bd 12.
- PATOIS, HOUCKE, DUPRÉ, WARRENBURG. — Société méd. des Hôpitaux de Lille, 1930.
- PELNAR. — Casopis le Káru, Cestych 1924, n° 46.
- PENDERGAST. — Canada méd. assoc., Journ. 1927.
- PERRIN. — Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 28 Janvier 1929.
- PÉTRI. — Deutsch, Méd. Woch., 27 Juillet 1925.
- PÉRITZ. — Zentral Blatt S. Chir. 1927, LIV, 34.
- PÉTRI. — Deutsch Méd. Woch., 25 Juillet 1924, p. 1.017.

- PFAB. — Wien Klin Woch., 1925, n° 49.
- PIETTE. — Histo-pathology of granulocytic angina 1925, LXXXIV, p. 1.415.
- PIRCHAN. — Obonik Tetarsky 1923.
- POUZIN MALÈGUE (Mme). — Bull. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, Novembre 1930.
- REICHE. — Méd. Klin 1925, p. 1.418.
- REID. — The lancet, 4 Août 1928.
- REYNE. — Mediz. Klin, t. 26, n° 35, 29 Août 1930.
- REYE. — Mediz. Klin 1929, p. 255.
- REYE. — Deutsch Méd. Woch 1926, p. 1.153.
Méd. Klin, 15 Février 1927.
Dermatologische Wochenschrift, 30 Novembre 1929.
- REZNIKOFF. — Journal off Klinical Investigations, 9.20 Décembre 1930, p. 381.
- ROBERTS ET KRACHE. — Jour. A.M.A. 13 Septembre 1930.
- ROCH, MOZER. — Press. méd. 15 Septembre 1926. Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 17 Décembre 1926.
- ROHNER, BALDRIDGE, HAUSMANN. — Archiv. of path and lab. méd. 1926, t. 1, p. 221.
- ROESSELER, SCHITTENHELM. — Soc. de Phys. et Path. Génér. 1928, n° 2 et 3.
- ROSE AND HOUSER. — Arch. of int. méd., Mars 1929, p. 402 et 482.
- ROTTER. — Wirchow's archiv. 1925, p. 17.
- RUTLEDGE. — *B.H. Hausenn Pruss. O.C. et Tayer W.S.* — J. Hopkins Hospital, Bulletin Baltimore, Juin 1930, p. 369.
- RUPELIUSK. — Klinisch Wochenschrift 1930, t. IX, 2.028.
- SABRAZES. — Archiv. Mal. du cœur, Octobre 1928. Deutsch. archiv. f. Klin, méd. 1926, p. 191. Deutsch. archiv. f. Klin, méd. fass. 4 Mai 1926.

- SCHULTZ. — Deutsch. méd. Woch. 3 Novembre 1922. Munich
méd. Woch. n° 30-1918. Berlin 1925, J. Springer (Klin
Woch., 13 Août 1929, p. 1.530).
- SCHULTZ ET JACOBOWITZ. — Méd. Klin n° 44, 1925, p. 1.495.
- SCHWARTZ. — Wien Klin Woch. 1904.
- SEZARY ET BOUCHER. — S.M. des hôpitaux, 27 Novembre
1931.
- SIMON. — Bull. Méd. 1929, p. 244.
- SINSON ET LARA. — Arch. méd. cœur 1925 et Philippine Is-
land méd. ass. J. XI, XII, 1923.
- SMITH. — Long Island médical journal, Novembre-Décembre
1930, page 578.
- SILÈS. — Journ. of Amer. Méd. assoc. 1925, LXXXIV, p. 364.
- SOUDERN. — New-York M.J. 1906, p. 1.245.
- SPENGLER. — Wien Klin Wochens, 9 Janvier 1930.
- SPRINT ET EVANS FRANK. — Bul. sohn. Hopkins 1920, XXX.
- STAEMMLER. — Médiz. Welt. 19 Octobre 1929.
- STOCKE. — Fol. Hæmatol, Février 1930.
- STOCKINGER. — Zeitschrift f die ges experim. méd. 1929,
Bd 65.
- STURSBERG. — Méd. Klin 1912, p. 520.
- STEEN HARTMANN. — Klin Woch. 1928, n° 6.
- SZYFMAN, L. ET KOCEN, M. — Polska Gazeta Lekarska, t. VIII,
n° 12, 22 Mars 1931.
- TAPIA. — Archiv. de méd. Cir y exp. 20 Octobre 1928.
- TEMPKA. — Polskie Arch. Méd. wewer 1926, IV, p. 765-805.
- THOMSON W.P. — Ann. J. méd. sciences Philadelphie, 18
Mars 1930, p. 232.
- THRACE. — Médic. journ., Janvier 1929.
- TOKUE JASUMOTO. — Ann. Journ. diseases of children Nov.
1929, p. 1.037.

- TORDAY. — *Klin Woch.*, 1927, S. 923.
- TURK. — *Wien Klin Woch.* 1907, n° 6.
- TURRIES. — *Gaz. des hôpitaux* 1927, n° 101, p. 1.661 ; n° 103, p. 179.
- VEIT. — *Batr. Path. anat.* 68.
- VERSE. — *Deutsch méd. Woch.* n° 44 (?) 1922, p. 1.496.
- VIALLE. — XVI^e Congrès d'O.R.L. 12 Octobre 1928.
- WEELIHAN. — *Am. Journ. of dis. of children*, Juin 1928.
- WEILL ISCH WALL. — *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, n° 30, p. 1.421. *Pres. méd.* 1923, n° 60, p. 657.
Bull. soc. méd. des Hôpitaux de Paris, n° 9, p. 319.
- WEILL ET CLERC. — *Semaine médicale*, 6 Avril 1910.
- WERNER SCHULTZ. — *Klin Woch.* 13 Août 1929.
- WEISZ. — *Wien arch. f. méd.* 1927, xiv, p. 303.
- WIDAL, BERTRAND, FONTAINE. — *Bull. de la de méd. des Hôpitaux de Paris*, 1926, n° 21, p. 980.
- WILMOT JACOBSEN. — *The Canadian madical ass. journ.*, Juin 1930, p. 814.
- WYSCHEGORODZEWA. — *Folia Hæmat*, Juillet 1929.
- ZADEK. — *Zur frage fer agranulocytose* (*Méd. Klin*, 8 Mai 1925).
- ZADEK IN CHEVALLIER. — *Le sang*, 1930.
- ZEBROWSKI. — *Stradowski, Bratowski Koryewo Fegler.*
PolSKI arch. Méd. Urewnetrznej, t. v, fasc. 1, 1927, n° 1.
- ZETTERGVIST. — *Act. méd. Scand* 1927, LXVII, p. 172.
- ZIBROWSKI. — *Wiener Klin Woch.* 1927, n° 44-45, p. 1.376, 1380, 1420, 1423.
- ZIKOWSKI. — *Wiener Klin Woch* 1928, n° 29, p. 1.044.
- ZIKOWSKI. — *Wien Klin Woch.* 1927, XL, n° 44 et 45.

